

Synthèse de la β -éthyl- γ -méthylpipéridine
et
Contribution à l'étude de l'hydrogénation
catalytique des nitriles



THÈSE

PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ DES SCIENCES DE
L'UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR

MAURICE MARTENET

CHIMISTE DIPLÔMÉ DE L'UNIVERSITÉ.



ZURICH □ 1927

Imprimerie Leemann Frères & Co., S.-A.

Stockerstr. 64.

Thèse No. 2.

Synthèse de la β -éthyl- γ -méthylpipéridine
et
Contribution à l'étude de l'hydrogénation
catalytique des nitriles



THÈSE

PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ DES SCIENCES DE
L'UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR

MAURICE MARTENET

CHIMISTE DIPLÔMÉ DE L'UNIVERSITÉ.



ZURICH □ 1927

Imprimerie Leemann Frères & Co., S.-A.
Stockerstr. 64.

La Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel, sur le rapport de MM. les professeurs M. de Montmollin et H. Rivier autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, octobre 1926.

Le Doyen : **Dr. O. Fuhrmann.**



A MES CHERS PARENTS.

Mr le Prof. M. de Montmollin m'a proposé le sujet du présent travail, qui a été exécuté au Laboratoire de Chimie de l'Université de Neuchâtel.

Je suis heureux de pouvoir dire ici à mon cher Professeur tous mes remerciements et combien je lui suis reconnaissant de ses précieux conseils et de l'intérêt constant qu'il a porté à mes recherches.

Octobre 1926.

Maurice Martenet.

Table des matières.

	Pages
Introduction	6
Partie Théorique	7
Chapitre 1 ^{er}	
Synthèses de dérivés β - γ -disubstitués de la pyridine et de la pipéridine	7
Chapitre 2 ^{ème}	
Synthèse de la β -éthyl- γ -méthylpipéridine	21
Chapitre 3 ^{ème}	
Hydrogénation catalytique des nitriles	27
Partie expérimentale	31
A. Préparation de la β -éthyl- γ -méthylpipéridine	31
Aldéhyde propylique	31
Aldol propylique	33
2-Méthylpentanediol-1-3 (glycol)	34
2-Méthyl-1-3-dibromopentane	37
Oxyde	42
2-Méthylpentanedinitrile-1-3	44
Acide 1-méthyl-2-éthylglutarique	51
2-Ethyl-3-méthyl-pentaméthylènediamine	51
β -Ethyl- γ -méthyl-pipéridine	53
B. Hydrogénations catalytiques	54
1. Préparation des nitriles	55
2. Préparation du catalyseur	59
a) Précipitation et lavage de l'hydrate de nickel	59
b) Réduction de l'hydrate de nickel	61
3. Hydrogénations catalytiques	62
4. Conclusions	66
Conclusions générales	70

Introduction.

L'importance des dérivés bêta-gamma disubstitués de la pyridine et de la pipéridine est due presque exclusivement à leur présence dans les molécules des différents alcaloïdes que l'on retire des écorces de quinquinas. La recherche d'un procédé de préparation de tels corps ayant été entreprise dans le dessein de contribuer à la synthèse, si âprement cherchée, de ces alcaloïdes et en particulier de la quinine, je donnerai pour commencer un bref aperçu de l'état actuel des recherches synthétiques entreprises dans ce domaine. Cet exposé fera l'objet du premier chapitre de la Partie Théorique de ce travail.

Le deuxième chapitre est consacré à la nouvelle synthèse que j'ai faite de la β -éthyl- γ -méthyl-pipéridine. Le troisième chapitre enfin traite de la réduction catalytique des nitriles, étude que l'une des phases de cette synthèse m'a conduit à faire, dans le cas particulier du Triméthylène-dinitrile.

La deuxième partie est consacrée au travail expérimental.

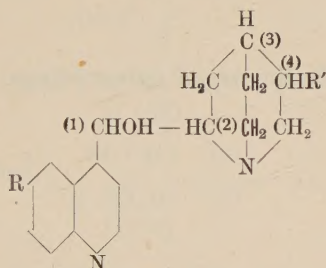
Partie théorique.

Chapitre 1^{er}.

Etat actuel de la Chimie Synthétique des Alcaloïdes du Quinquina.

Synthèses de dérivés β, γ -disubstitués de la Pyridine et de la Pipéridine.

On peut, schématiquement réunir tous les alcaloïdes du quinquina ¹⁾ sous la formule générale suivante ²⁾



dans laquelle R = H pour les dérivés de la cinchonine
 R = OCH₃ " " " " " quinine
 R' = C₂H₃ ou C₂H₅ dans les hydrobases.

Avant que les chimistes pussent se lancer dans les difficultés des recherches synthétiques, il fallait qu'ils aient établi avec certitude la constitution de ces corps. Ce n'était pas chose facile, d'autant moins que cette grosse molécule présente plusieurs atomes

¹⁾ a) Pictet. Les alcaloïdes végétaux et leur constitution chimique. 2^{ème} éd. p. 300.

b) E. Comanducci. Const. des alc. du quinquina.

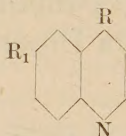
c) Winterstein-Trier: Die Alkaloïde, Berlin 1910, 133—149.

²⁾ D'après Haensler, Thèse, Genève, 1916, p. 11.

de carbone assymétriques (1, 2, 3, 4), ce qui entraîne la présence d'une quantité d'isomères optiques. Néanmoins, grâce aux laborieux travaux de Skraup, von Miller, von Rohde, et surtout de Koenigs et P. Rabe, on est peu à peu arrivé à la formule ci-dessus proposée par Koenigs, puis confirmée par Rabe ainsi que par Kaufmann et ses élèves, à Genève, qui répond parfaitement à l'ensemble des propriétés de ces corps.

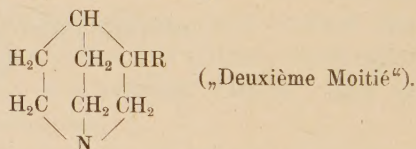
On y distingue facilement, dès le premier coup d'oeil les deux parties distinctes qui la composent:

A. Un noyau quinoléique substitué.



qu'on a coutume de désigner sous le nom de „Première Moitié“.

B. Un noyau quinuclidique.



Ces deux parties sont reliées ensemble par un groupe carbinol secondaire dont la place véritable n'a été déterminée définitivement, après de longues polémiques, qu'en 1907 par Rabe.³⁾

C'est par diverses méthodes de désagrégation et l'étude des produits ainsi obtenus qu'on est arrivé à déterminer les formules de constitution de ces corps.

On connaît actuellement 6 méthodes de désagrégation⁴⁾ qui donnent toutes comme résultat deux classes de dérivés:

La première Moitié fournit donc des dérivés de la quinuclidine substitués en para et en gamma.

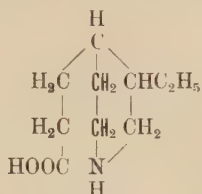
³⁾ B. 40. 3655 (1907).

⁴⁾ Voir de Buren, thèse Neuchâtel 1920, p. 7—10 et Karl Ritter, thèse Genève 1922, p. 8—13.

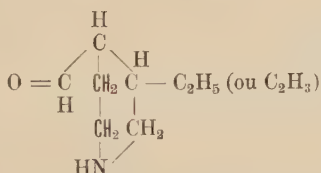
La deuxième Moitié fournit, elle, dans tous les cas des dérivés β , γ disubstitués de la pipéridine: il y a donc toujours rupture du noyau quinuclidique.

En possession de ces matériaux de désagrégation, les chimistes ont essayé de reconstruire les alcaloïdes dont ils étaient partis. Ces essais firent constater que tous les types de produits de scission obtenus ne se prêtaient pas à la synthèse, mais que seuls quelques dérivés oxygénés des 2 types étaient capables de se souder entre eux pour redonner un alcaloïde. En particulier, concernant la deuxième Moitié qui nous intéresse plus directement, seuls:

l'Homocincholénone (ou son ester méthylique):



(ou l'Homoméroquinène avec C_2H_5 en β), et l'apocincholénone



(obtenus à partir de la cinchotidine, par oxydation), se sont montrés propres à la synthèse d'alcaloïdes du quinquina.

Rabe⁵⁾ avec le premier de ces corps a réussi la synthèse de la cinchotidine. Kaufmann⁶⁾ avec le deuxième a préparé la cinchotinine.

Il ne faut pas oublier de signaler en passant que ces „soudures des deux moitiés“ ne fournissent pas directement l'alcaloïde. On obtient au contraire un corps extrêmement toxique, ce qui s'explique par la présence, au lieu du noyau quinuclidique dans la

⁵⁾ B. 51, 1360 (1918), 52, 1842 (1919).

⁶⁾ Communication à l'Assemblée de la Société Suisse de Chimie à Berne le 15 mars 1919.

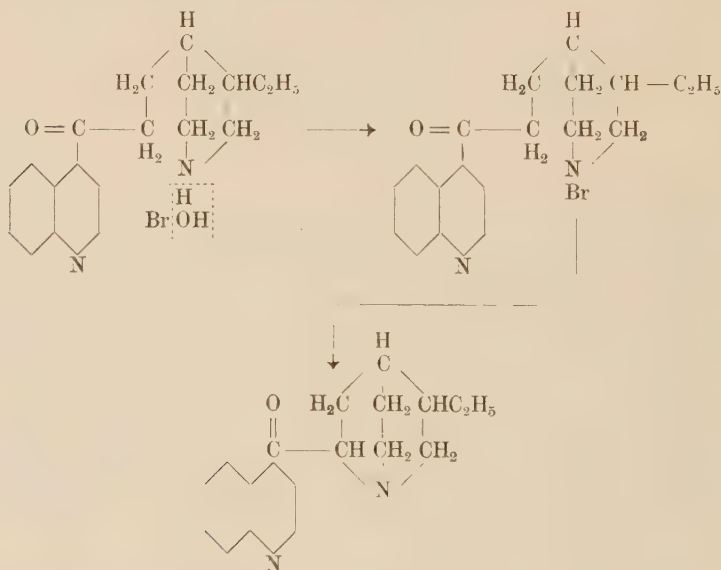
deuxième moitié d'un noyau pipéridique, et chacun sait que tous les dérivés β pipéridiques, simples ou composés sont de violents poisons convulsivants. Alors que ces bases secondaires sont et forment des toxines, les bases tertiaires — c'est-à-dire les dérivés quinuclidiques, — (possédant un noyau bicyclique, à azote commun) ont de remarquables propriétés thérapeutiques et sont la cause d'un certain nombre des propriétés physiologiques des alcaloïdes du quinquina.

Il est d'ailleurs aisé de passer d'une de ces toxines à l'alcaloïde correspondant:



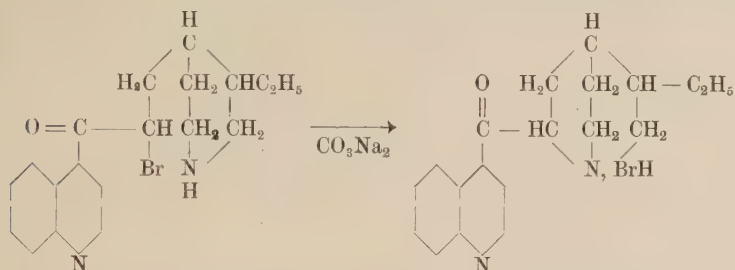
Cette isomérisation se fait par exemple dans le cas de la cinchoticine par le procédé suivant:⁷⁾

On traite la cinchoticine par l'acide hypobromeux, ce qui donne la bromimine de la cinchoticine; ce corps, traité à son tour par l'acétate de sodium, fournit la cinchotinine.



⁷⁾ R a b e, B. 44. 2088 (1911).

Kaufmann⁸⁾ fait simplement cette même isomérisation (ainsi que celle de la quinotidine) par bromuration directe. Il y a „alcoylation interne“ et formation du bromhydrate de cinchotinine.



Par réduction enfin⁹⁾ on obtient la cinchotine (etc.) identique à la base naturelle.

Il s'est agi alors de préparer synthétiquement les types de ces deux séries de corps (première et deuxième Moitiés) susceptibles de se prêter à la „soudure“.

Jetons un rapide coup d'oeil sur l'état actuel de ces deux séries de recherches.

A. Première Moitié.

On peut aujourd'hui considérer que grâce aux travaux de Skraup¹⁰⁾, Knorr¹¹⁾, Kaufmann¹²⁾ et Rabe¹³⁾, le problème est résolu. On peut fabriquer synthétiquement — et à des prix abordables — des dérivés de la quinoléine utilisables avec succès pour la synthèse de nombreux alcaloïdes.¹⁴⁾

B. Deuxième Moitié.

Ici, au contraire, jusqu'à présent, aucun corps n'a été préparé

⁸⁾ B. 46, 2913 (1913).

⁹⁾ B. 41, 62 (1908), B. 46, 2913 (1913).

¹⁰⁾ Synthèse de la quinoléine M. 1, 316 (1880). M. 2, 141 (1881), B. 14, 1002 (1881).

¹¹⁾ Préparation de l'acide cinchoninique A. 236, 87 (1886).

¹²⁾ Id. B. 44, 2058 (1911), 45, 1805 (1917), 51, 116 (1918).

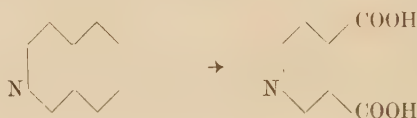
¹³⁾ Rabe et Kaufmann préparent des quinolyl-cétones: B. 45, 3090 (1912), 46, 57, 2929 (1913), B. 45, 2163 (1912), 46, 1026, 1032 (1913).

¹⁴⁾ Les plus intéressants de ces corps ont été reproduits au laboratoire de Neuchâtel par Mr. E. Houriet.

synthétiquement qui soit utilisable pour la soudure. D'ailleurs les synthèses de dérivés β , γ -disubstitués de la pyridine et de la pipéridine, quoique assez nombreuses déjà, n'ont guère qu'un intérêt théorique: elles présentent toutes des difficultés encore insurmontées et de trop faibles rendements dans certaines opérations qui y conduisent.

Il faut ajouter à cela que la transformation de ces dérivés obtenus synthétiquement en dérivés utilisables pour la préparation des alcaloïdes n'est pas chose facile. Passons brièvement en revue les synthèses réussies à ce jour de dérivés β , γ -disubstitués de la pyridine et de la pipéridine.

1. L'oxydation de l'isoquinoléine donne l'acide cinchomérique (β - γ -dicarbonique)¹⁵⁾



qui peut être réduit facilement en acide hexahydrocinchomérique par le sodium et l'alcool. Le traitement ultérieur de ce diacide est trop compliqué pour qu'il ait quelque importance comme produit de départ pour des synthèses.

2. En 1924 Tschitschibabin, dans une longue suite de travaux publiés dans le *Journal für Praktische Chemie*¹⁶⁾ mit les chimistes au courant des résultats qu'il avait obtenus à la suite de ses longues recherches (de 1910 à 1924). En collaboration avec Moschkin et Oparina il étudia des condensations catalytiques d'ammoniaque et d'aldéhydes saturées ou non saturées, simples ou complexes, condensations qu'il provoquait en faisant passer à des températures de 300 à 400° dans des tubes contenant de l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3), des vapeurs de ces aldéhydes mélangées à de l'ammoniaque dans certaines proportions.

En particulier, Tschitschibabin signale qu'il a été le premier (10 ans avant Ruzicka) à réussir par cette méthode une synthèse totale de la β -collidine, que Rabe¹⁷⁾ a proposée

¹⁵⁾ Skraup, M. 7, 211 (1886).

¹⁶⁾ J. pr. Ch. (2) 107, 109—158 (1924).

¹⁷⁾ B. 52, 1842 (1919).

comme point de départ pour la préparation de corps du type de la deuxième moitié.

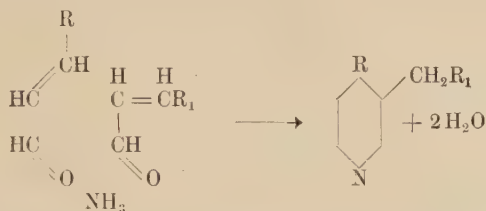
Il arrive par deux méthodes différentes à des dérivés β , γ disubstitués de la pyridine:

a) un mélange d'aldéhydes non saturées (exceptée la plus simple, l'acroléine) et d'ammoniaque donne comme produits de condensation deux séries de dérivés:

1. α , β' disubstitués

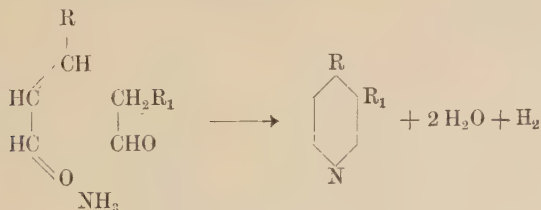


2. β , γ disubstitués



b) D'autre part, la condensation de l'ammoniaque avec un mélange d'aldéhydes saturées et non saturées donne des dérivés β , γ , disubstitués de la pyridine:

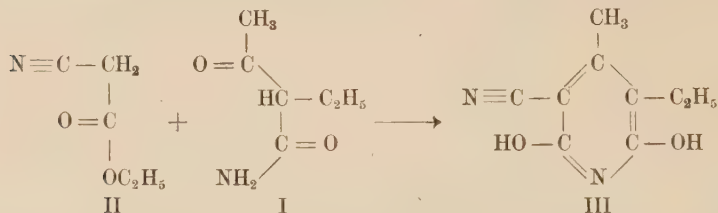
c'est-à-dire schématiquement:



En particulier un mélange d'ammoniaque, d'acétaldéhyde et d'aldéhyde crotonique, donne la β -collidine, que Tschitschibabin décrit comme identique à celle obtenue par Koenigs, à partir de la quinine et de la cinchonine.

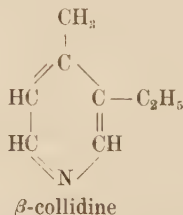
Malheureusement les rendements extrêmement faibles et capricieux de ces opérations catalytiques et les difficultés rencontrées lors de la séparation et de la purification des différents produits de réaction (surtout par de nombreuses distillations fractionnées dans le vide) sont un gros obstacle à l'exploitation industrielle de la méthode.

3. Ruzicka et V. Fornazir¹⁸⁾ ont réussi une remarquable synthèse de la β -collidine, basée sur une cyclisation due à Guareschi.¹⁹⁾ La première phase de cette synthèse comporte donc la condensation de l'amide de l'acide éthyl-acétyl-acétique I avec l'ester cyanacétique II qui donne partiellement la 1-éthyl-2-méthyl-3-cyangueltaconimide (ou 2-6-dioxy-3-éthyl-4-méthyl-pyridine).



Ruzicka et Fornazir transforment alors ce dérivé III et successivement ils font

1. la saponification du groupe CN par l'acide bromhydrique,
 2. le remplacement successif des groupes OH par Cl, à l'acide du trichlorure de phosphore ou du pentachlorure, et enfin
 3. la réduction de la Dichloro β -collidine par l'acide iodhydrique, en tube scellé, en présence d'un peu de phosphore rouge.
- Ils obtiennent ainsi la β -collidine. —

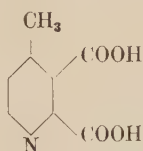


¹⁸⁾ Helv. 2, 338 (1919) et thèse de V. Fornazir: „Totalsynthese des Linalools und Synthetische Versuche in der Chininreihe“ (Zürich 1920).

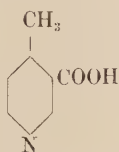
¹⁹⁾ B. 29, 654 (1896).

4. Outre ses laborieuses et remarquables recherches qui ont abouti à la détermination de la formule des alcaloïdes du quinquina et à l'identification d'un grand nombre de produits de désagrégation, Koenigs²⁰⁾ a donné une méthode de préparation de l'acide homonicotinique (γ -méthylnicotinique). Son point de départ est l'acide lépidinique préparé lui-même synthétiquement par Besthorn et Byvaneck.²¹⁾

La condensation de l'ester acétylacétique et de la métaphénylènediamine donne une metaamino-oxylépidine dans laquelle ces derniers auteurs remplacent le groupe OH par un atome de chlore puis le groupe NH₂ par OH. L'oxydation par le permanganate de potassium de ce dérivé de la quinoléine donne un acide bibasique dans lequel l'atome de chlore est facilement remplaçable par l'Hydrogène, à l'aide de l'acide iodhydrique. Besthorn et Byvaneck obtiennent ainsi l'acide l'épidinique.



Koenigs chauffe cet acide en présence de l'acide acétique et obtient l'acide homonicotinique:



5. Wohl,²²⁾ en 1907, a proposé et réussi une synthèse de l'acide cincholéponique, qui, plus tard fut séparé par le même auteur, à l'aide des sels de brucine, en isomères optiques²³⁾ (ce qui est la première synthèse réalisée d'un type optiquement actif). Mais cet acide cincholéponique ne se prête pas à la construction

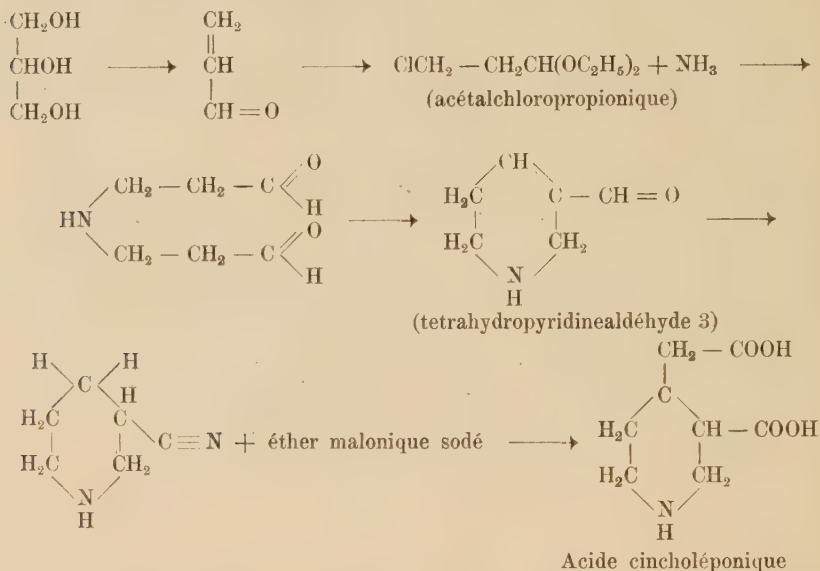
²⁰⁾ B. 34, 4336 (1901).

²¹⁾ B. 31, 796 (1898).

²²⁾ B. 40, 4685, 2013—2020 (1907).

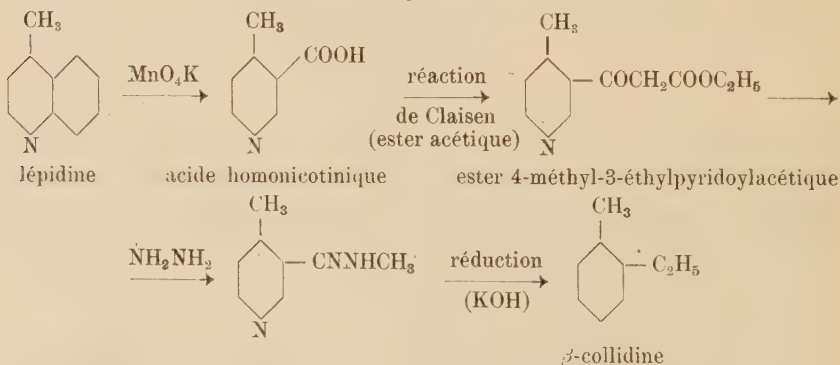
²³⁾ B. 42, 627 (1909).

d'alcaloïdes.²⁴⁾ Voici un résumé schématique des nombreuses phases de cette synthèse:



6. Enfin Rabe²⁵⁾ à récemment publié une méthode permettant la transformation de la lépidine en β -collidine. Cette méthode est aussi extrêmement longue et délicate, et le point de départ n'est autre chose, au fond, que le produit de diverses désagré-gations de substances naturelles.

Schéma de la synthèse de Rabe:



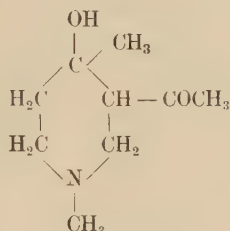
²⁴⁾ B. 38, 4154 (1905).

²⁵⁾ B. 54, 925 (1921).

Il est indiqué enfin de mentionner ici deux nouvelles synthèses de dérivés N, β , γ -trisubstitués, mais qui paraissent facilement susceptibles d'une adaption directe au cas qui nous occupe, par simple élimination du radical fixé sur l'azote:

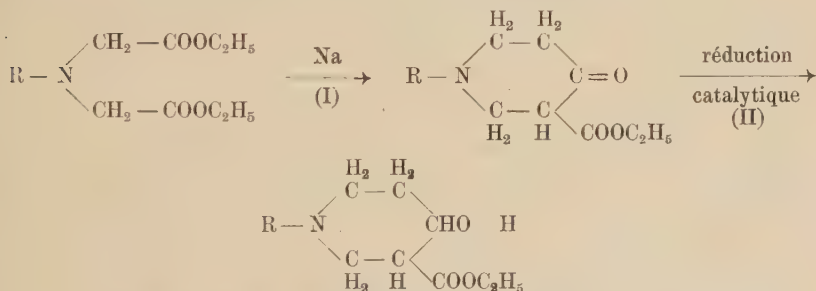
1. Mannich et Ball²⁶⁾ obtiennent un dérivé N, β , γ -substitué de la pipéridine en condensant la méthylamine avec la formaldéhyde et l'acétone:

La condensation fournit la N-méthyl- β -méthoxy- γ -méthoxy-pipéridine;



dont le groupe OH en γ est facilement éliminable par réduction (Mannich et Ball obtiennent ainsi d'intéressants anesthésiques).

2. De même, travaillant à la recherche de nouveaux anesthésiques S. M. McElvan arrive à des dérivés pipéridiques, par une autre voie encore, qu'on peut schématiser ainsi:



Le radical R fixé sur l'azote fut d'abord CH₃²⁷⁾, puis successivement des groupes éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle sec, n-amyle et isoamyle.²⁸⁾ J'ignore le rendement obtenu dans la condensation interne, par le sodium (I); mais le rendement

²⁶⁾ Arch. Pharm. **264**, I, 65—77 (1926).

²⁷⁾ Am. Chem. Soc. **46**, 1721—27 (1924).

²⁸⁾ Am. Chem. Soc. **48**, 2179—85, 2239—42 (1926).

dans les autres phases de la synthèse sont tous égaux ou supérieurs à 70⁰⁰, autant dans les opérations préliminaires qui conduisent à la β , β' -dicarbéthoxydiéthylalcoylamine, que dans la réduction catalytique. Il paraît donc intéressant de tenter le cas $R = H$; les transformations ultérieures des groupes fixés et β et γ paraissant possibles a priori.

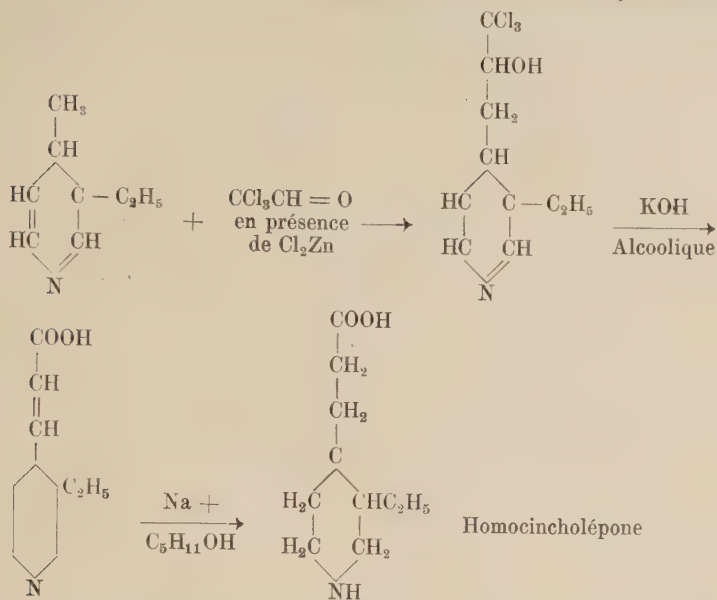
En résumé donc, le chimiste n'est pas encore arrivé à la synthèse industrielle de l'un des deux corps que Koenigs a montrés propres à la construction de toxines, puis d'alcaloïdes: l'Homocincholépone ou le benzoylapocincholéponal (ou leurs homologues contenant en β le groupe vinyl). Après plus d'un demi siècle les chercheurs attirés par la synthèse des alcaloïdes du quinquinal sont toujours plus nombreux: on ne peut donc pas se contenter des résultats énumérés ci-dessus, soit parce que décidément ces méthodes sont trop compliquées et coûteuses, et ne fournissent que de minimes quantités de substances qui ne sont encore en définitive que des points de départ pour la préparation de la substance optiquement active qui doit se prêter à la soudure avec le dérivé de la quinoléine; soit parce que ces produits synthétiques ne se prêtent même pas à des transformations ultérieures. Et ceci explique le fait curieux que les chercheurs se voient encore obligés de trouver leurs matériaux d'étude dans les coûteux produits obtenus avec de mauvais rendements par désagrégation de ces mêmes alcaloïdes qu'ils s'efforcent pour des raisons économiques de réaliser synthétiquement!

Koenigs²⁹⁾ ayant mis au point une méthode relativement facile pour la transformation de la β collidine en Homocincholépone le problème posé aura une première solution lorsque le chimiste sera en possession d'un procédé rentable de préparation de la dite β -collidine, ou peut-être mieux encore de son dérivé hexahydrogéné, la β -éthyl- γ -méthyl-pipéridine qui doit à première vue se prêter à cette transformation de Koenigs avec la même facilité que la β -collidine elle-même.³⁰⁾

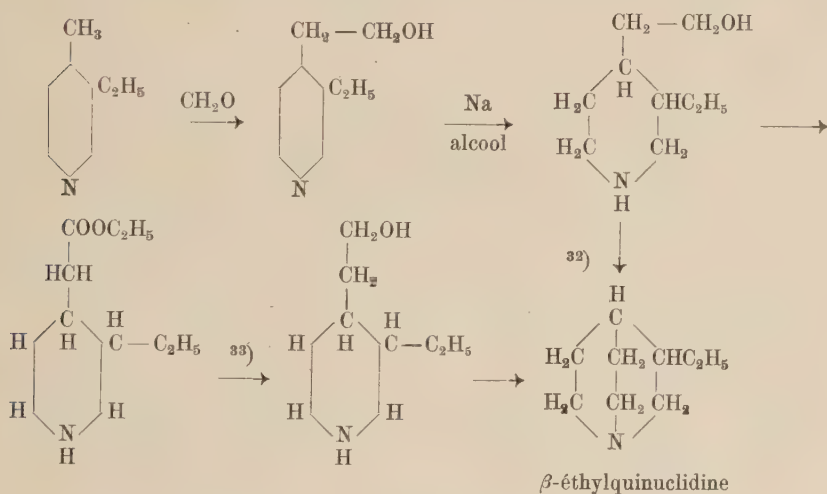
²⁹⁾ Habilit.-Schrift. Breslau 1910 (cité par P. Rabe u. Kindler B. **52**, 1846 (1919).

³⁰⁾ Note. Il est d'ailleurs facile de réduire la β collidine en dérivé hydrogéné, si l'on n'obtient pas directement celui-ci (voir Koenigs et Bornhard B. **35**, 1370 (1902), B. **37**, 3248 (1904), B. **38**, 3042 à 3057 (1905), voir aussi thèse Fornazir, loc. cit.

Koenigs propose de traiter la collidine de la façon suivante:



Koenigs³¹⁾ a même proposé et réalisé une autre méthode de traitement de la β -collidine:



³¹⁾ B. 35, 1349 (1902) B. 38, 3049 (1905).

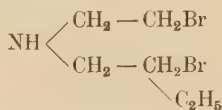
³²⁾ B. 37, 3244 (1904).

³³⁾ A. 347, 143 (1906).

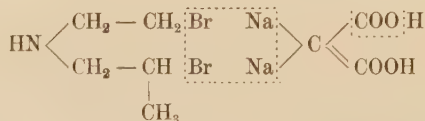
Notre but était donc de mettre au point une méthode nouvelle fournissant la hexahydro- β -collidine par des opérations simples et réalisables avec de bons rendements.

Mes collègues de laboratoire M. M. Achermann, Zolliker et Gonser dirigent leurs recherches sur les jalons posés avant eux par M. Matile, ou étudient d'autres méthodes encore.

M. Matile³⁴⁾ a étudié et indiqué plusieurs voies permettant la préparation de la β -Bromoethyl- β -bromobutylamine:



qu'il propose de condenser avec l'acide malonique disodé:



ce qui ne paraît pas présenter des difficultés appréciables et fournirait avantageusement l'acide β -alcoyle- γ -carbonique, c'est-à-dire un produit particulièrement apte à être transformé ultérieurement. Les diverses opérations de Mr. Matile demandent encore passablement de mise au point ainsi qu'une étude approfondie de la cyclisation qu'il propose. J'ai cherché à réaliser mon but par une voie toute nouvelle, que m'a proposée Mr. de Montmollin, et dont les points de départ sont des produits facilement accessibles et bon marché. L'une ou l'autre des phases de cette synthèse mérite à vrai dire encore quelque étude en vue d'en améliorer le rendement. Pourtant on peut d'ores et déjà prévoir qu'après une mise au point la méthode qui fait l'objet de cette thèse deviendra susceptible d'une exploitation industrielle.

Comme c'est surtout le manque de moyens techniques perfectionnés qui m'a définitivement empêché d'améliorer les deux ou trois mauvais rendements qui subsistent, j'ai l'espoir que ce travail rendra aux chimistes le service, si longtemps attendu, de

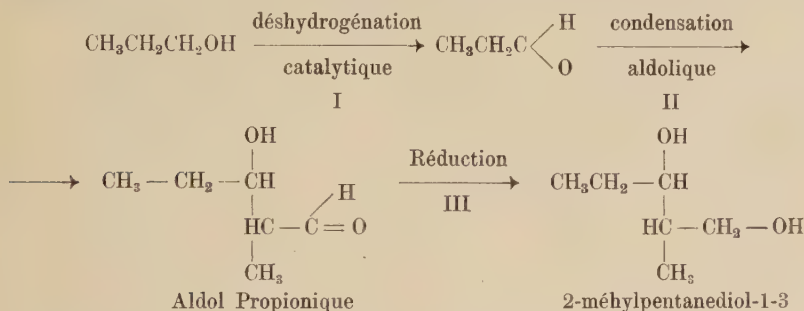
³⁴⁾ P. Matile, thèse Neuchâtel 1923.

leur indiquer une méthode avantageuse de préparation du dérivé β - γ -disubstitué de la pipéridine indispensable pour la réalisation de la synthèse des alcaloïdes du quinquina.

Chapitre 2^{ème}.

Synthèse de la β -ethyl- γ -méthylpipéridine.

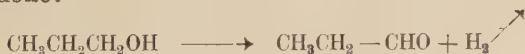
Disons d'abord deux mots sur les opérations connues qui conduisent au point de départ: le 2-méthylpentanediol 1, 3:



Reaction I. Déshydrogénation catalytique de l'alcool propylique.

L'aldéhyde propylique se trouvant dans le commerce à des prix inabordables, nous nous sommes vus dans l'obligation d'en préparer une certaine quantité à partir de l'alcool correspondant que les distilleries de Melle (France) livrent à des conditions extrêmement avantageuses. La déshydrogénation de l'alcool se fait en effet aisément par la méthode catalytique de Sabatier et Senderens³⁵⁾, en employant le cuivre pur comme catalyseur, à une température de 200 à 300 degrés.

On a donc:



³⁵⁾ C. r. 136, 738 (1903).

La déshydrogénation se fait avec un bon rendement et une vitesse remarquable avec un bon catalyseur dans un appareil continu, imaginé par Bouveault³⁶⁾ et dont il sera dit quelques mots dans la partie expérimentale.

Reactions II et III. Condensation aldolique de l'aldéhyde Propylique et Réduction de l'Aldol.

L'Aldol propionique a été préparé et décrit pour la première fois à Vienne en 1898 par Thalberg³⁷⁾. Cet auteur propose de faire la condensation de l'aldéhyde propylique en la mettant en présence, à une température comprise entre 6 et 8 degrés, dans un flacon fermé, d'un volume égal d'une solution saturée à cette température de carbonate de potassium. La réaction commence au bout d'une heure environ (provoquant un certain échauffement) et dure assez longtemps. L'auteur donne les caractéristiques de cet aldol, qui est toujours souillé — et cela d'autant plus que la température de la réaction est élevée — d'un peu de méthyléthylacroléine, qui se forme d'autre part également lors de la distillation de l'aldol, surtout à pression normale.

La forte tendance que possède l'aldol à se polymériser incite Thalberg à effectuer sa réduction en milieu neutre, et en solution diluée, avec l'amalgame d'aluminium que Wislicenus et Kaufmann³⁸⁾ ont proposé comme agent de réduction en milieu neutre. Effectivement la méthode paraît bonne, mais les rendements sont faibles et capricieux.

Une autre méthode de préparation du 2-méthylpentanediol 1, 3, a été proposé par Kling³⁹⁾ après que M ü n c k⁴⁰⁾ ait répété sans aucune amélioration ni modification, la méthode de Thalberg. Kling transforme en une seule opération l'aldéhyde propylique en glycol par traitement avec l'amalgame de magnésium qui

³⁶⁾ Bl. (4) 3, 50 et 118 (1908), voir aussi Weyl: „Methoden der Organischen Chemie“ II. I. 288.

³⁷⁾ M. 19, 154—160 (1898).

³⁸⁾ B. 28, 1823 et 1983 (1895), voir aussi Weyl et Lassar Cohn (édition 1907, p. 1152).

³⁹⁾ Bull. (4) 1, 698 (1905), C. r. 144, 112 (1907).

⁴⁰⁾ M. 26, 663—674 (1905).

joue à la fois le rôle d'agent d'aldolisation et de réducteur. Malheureusement le rendement global est de nouveau ici déplorable (10 à 12%) aussi n'avons-nous pas même essayé cette méthode, intéressante dans d'autres cas, et proposée par Meunier⁴¹⁾ qui l'a appliquée pour la première fois à la préparation de divers glycols.

Mentionnons enfin que Grignard⁴²⁾ préconise la préparation de glycols supérieurs et substitués au moyen des organo-magnésiens. Nous n'avons pas étudié l'application de cette méthode au cas du 2-méthylpentanediol 1.3, car il nous parut certain que la méthode de Thalberg était susceptible d'amélioration, surtout dans les procédés d'extraction du glycol. Quant à la réduction elle-même nous espérons qu'il sera possible d'y appliquer la méthode catalytique que nous n'avons pas eu le temps d'essayer c'est-à-dire par l'hydrogène en présence de Nickel, qui donne d'excellents résultats dans la réduction des groupes aldéhydiques en groupes alcooliques. D'ailleurs, à la fin de l'an dernier, Nauji⁴³⁾ en employant l'amalgame d'aluminium comme agent réducteur dans la série des sucres constate qu'on peut améliorer remarquablement le rendement de l'opération, en opérant, non pas à une température trop basse, mais aux environs de 40 degrés et en ajoutant des traces d'ammoniaque. (Rendement jusqu'à 90 et 92%.)

Nous avons appliqué à la méthode d'aldolisation et de réduction de Thalberg les modifications (surtout agitation énergique) qu'y ont introduites avant nous, au laboratoire de l'Université de Neuchâtel, Hugues de Montmollin et H. Zolliker. Nous avons de plus tenté avec succès quelques modifications nouvelles. En particulier comme il l'est indiqué dans la partie expérimentale, nous avons supprimé la purification (par distillation sous pression réduite) de l'aldol, et l'employons immédiatement. Nous avons, en effet, constaté que cette opération provoquait (même avec un produit rigoureusement neutralisé) une notable polymérisation de l'aldol, qui se traduisait par une

⁴¹⁾ C. r. 134, 472 (1902).

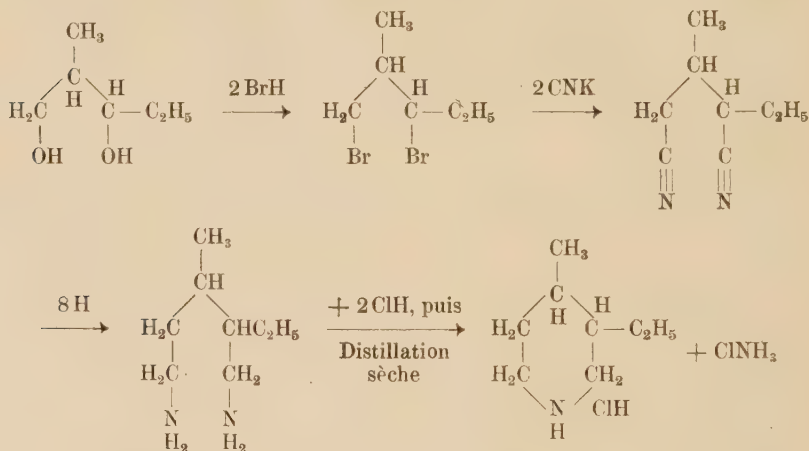
⁴²⁾ C. r. 177, 299 (1923), Bull. (4) 32, 425 (1925).

⁴³⁾ Soc. 125, 2474 (1923), Bull. (4) 35, 440 (1925).

sensible élévation de la température de distillation et par le fait que, de liquide huileux qu'il est à l'état pur et frais, l'aldol devient extraordinairement visqueux.

Dans la condensation aldolique de deux molécules d'aldéhyde propylique, en présence du carbonate de potassium, il y a donc migration d'un atome d'hydrogène, fixé sur le carbone voisin du groupe CHO d'une molécule d'aldéhyde, sur l'atome d'oxygène du groupe CHO de l'autre molécule et liaison entre le carbone 1 de la première molécule avec le carbone 2 de la deuxième: On obtient ainsi l'aldol propionique qui, réduit, donne le glycol.

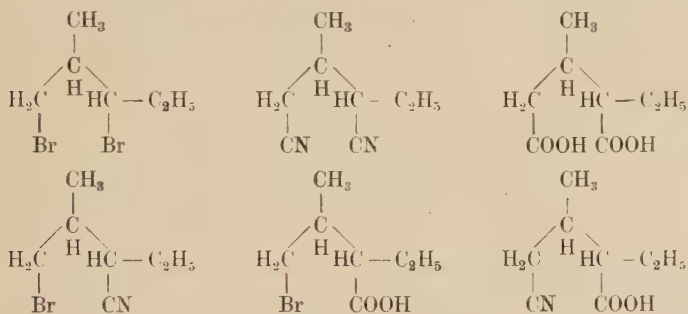
En possession du 2-méthyl-pentanediol-1, 3, nous nous sommes proposés d'arriver à la β -ethyl- γ -méthyl-pipéridine par les transformations suivantes:



Contrairement à ce que l'on pouvait supposer, à premier examen de ces réactions, nous avons rencontré dans leur réalisation de grandes difficultés, d'autant plus que nous étions bien conscients du fait que la présence de quelques mauvais rendements dans l'une ou l'autre des réactions ci-dessus enlevait tout de suite passablement d'intérêt à notre projet de synthèse. Il ne nous est pas possible de signaler ici en détail toutes les transformations apportées aux conditions (durée, température, dissol-

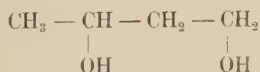
vant, agitation, réactif, — extraction et purification) et cela à chaque phase jusqu'à ce qu'on obtienne des substances pures. Néanmoins la partie expérimentale donnera un aperçu suffisant de cette longue mise au point.

Il est certain d'ailleurs que les difficultés rencontrées proviennent du fait qu'on est en présence d'une série de réactions doubles et que les groupes semblables, qui dans ces corps doivent simultanément réagir avec un même réactif et dans les mêmes conditions, n'ont pas la même mobilité. Dans la cyanuration, par exemple, la chose se complique encore notablement par la formation possible d'acide mono- ou dicarbonique, par saponification du nitrile ayant pris naissance au début de l'opération. Il y a possibilité d'avoir six corps différents comme produits de réaction:



(En supposant que les possibilités inverses ne se présentent pas, ce à quoi l'on peut s'attendre à priori.)

Quoi qu'il en soit, des difficultés ont déjà été rencontrées dans la préparation du dibromure: ayant constaté que la bromuration par l'acide bromhydrique, même en insistant avec un gros excès de réactif ne fournissait qu'un mélange de trois corps: glycol, bromhydrine et dibromure, j'ai réalisé ce stade en employant le tribromure de phosphore. Perkin⁴⁴⁾ s'était déjà vu obligé d'employer le tribromure de phosphore pour réaliser avec de bons rendements la bromuration du α , γ -dioxybutane



⁴⁴⁾ Soc. (Transactions) 105, 1, 1357 (1914).

Il était indiqué d'appliquer cette méthode au traitement du 2-méthyl-pentanediol-1,3: comme on le verra plus loin j'ai obtenu de bons rendements avec un assez gros excès de réactif.

Pour les raisons exprimées ci-dessus, c'est dans la Préparation du 2-méthyl-pentane-dinitrile-1,3, que nous avons rencontré les plus grandes difficultés. Il serait peut-être indiqué, à l'avenir, de passer non pas par le dibromure, dont les atomes de brome n'ont pas assez de mobilité, mais peut-être par le diiodure ou le disulfite. — Afin d'éviter d'autre part une saponification notable du nitrile, provoquée par l'alcalinité de la solution aqua-alcoolique de cyanure de potassium, nous avons tenté, comme on le verra dans la deuxième partie, de faire la cyanuration par le cyanure mercurique, mais sans succès; l'échec provient certainement du faible degré de dissociation de ce sel, même en solution très diluée. L'extraction du dinitrile demande peut-être, elle-aussi, certaines modifications, lorsqu'on connaîtra mieux les propriétés et la stabilité de ce corps.

La réduction du 2-méthyl-pentane-dinitrile-1,3, en 2-éthyl-3-méthyl-pentaméthylènediamine peut se faire à l'aide du sodium et de l'alcool absolu. La méthode est trop classique pour qu'il soit nécessaire d'insister plus longuement. On verra plus loin les tentatives faites en vue de la réalisation de son hydrogénation par voie catalytique.

Cyclisation.

Lorsqu'on chauffe les chlorhydrates de la tri-, tétra- et de la pentaméthylènediamine, il y a formation du chlorhydrate de la base secondaire saturée, à chaîne fermée, c'est-à-dire cyclisation, et de chlorure d'ammonium.

C'est par cette méthode que Ladenburg⁴⁵⁾ a pour la première fois fait la synthèse de la pipéridine. (Et de la pyridine par oxydation de la pipéridine ainsi obtenue, par l'acide sulfurique concentré.) Alors que Ladenburg prend comme point de départ de sa synthèse le bromure de triméthylène, nous partons d'un homologue possédant deux chaînes latérales: ce qui fait en définitive que notre synthèse n'est qu'un cas particulier de celle

⁴⁵⁾ A. 247, 52 (1888), B. 18, 3100 (1885).

de Ladenburg, qui avait déjà réussi de cette façon la synthèse de la pyrrolidine⁴⁶⁾ de la triméthylène-imine⁴⁷⁾ et de la pipérazine.⁴⁸⁾ Cette cyclisation est d'ailleurs générale et a été appliquée avec succès à la synthèse de différentes amines secondaires à azote cyclique. Il faut faire une exception uniquement pour l'éthylène diamine. Comme exemples particuliers, je citerai la préparation du dihydroiso-indol par fusion rapide et distillation sèche du chlorhydrate d'orthoxylylènediamine (Gabriel et R. Perkin)⁴⁹⁾ et la synthèse de la décahydroisoquinoléine de Helfer⁵⁰⁾ à partir du chlorhydrate de l'homo-ortho-hexahydro-xylylènediamine. Nous avons trouvé dans ce travail de Helfer de précieux détails techniques concernant cette cyclisation assez délicate, étant donné le caractère très hygroscopique de ces chlorhydrates de diamines, et le fait que la première condition de réussite est d'avoir ces corps rigoureusement secs.

Chapitre 3^{ème}.

L'hydrogénation catalytique des Nitriles.

Avant que Sabatier et Senderens eussent ouvert aux chimistes les portes de l'immense et fertile domaine de l'hydrogénation par catalyse, on avait recours à l'hydrogène naissant pour effectuer le passage du groupe nitrile au groupe amino. Différentes méthodes étaient indiquées suivant les cas.

La plus importante et la plus courante était certainement la méthode au sodium et à l'alcool, (Ladenburg)⁵¹⁾ employée industriellement encore aujourd'hui dans la plupart des cas, quoique très coûteuse, un peu brutale pour certains nitriles supérieurs (en raison de l'alcalinité), accompagnée certainement de

⁴⁶⁾ B. 20, 442 (1887).

⁴⁷⁾ B. 23, 2727 (1890).

⁴⁸⁾ B. 21, 758 (1888).

⁴⁹⁾ B. 26, 2213 (1898).

⁵⁰⁾ Helv. 6, 798—799 (1923).

⁵¹⁾ B. 18, 2957 (1883). — 19, 782 (1886).

quelques difficultés d'extraction, et non exempte de dangers. De plus cette méthode fournit toujours un mélange d'amines primaire, secondaire et tertiaire.

L'action du zinc sur l'acide sulfurique et chlorhydrique⁵²⁾ est aussi indiquée lorsqu'on a à faire à un nitrile soluble dans l'eau. Si ce n'est pas le cas l'opération devient longue, parce que devant être répétée plusieurs fois, en éliminant de temps à autre l'amine formée grâce à une plus ou moins forte agitation. Dans tous les cas les rendements sont faibles et la présence de l'acide ou de l'alcali provoque une notable saponification.

La fixation de l'hydrogène sur CN en milieu neutre peut se faire par le magnésium activé ou l'alliage de Devarda (Brünner et Rapin).⁵³⁾ Cette méthode donne un mélange d'amine primaire, d'amine secondaire, d'ammoniaque et d'aldéhyde. Citons enfin pour terminer que Wislicenus a tenté en vain⁵⁴⁾ l'hydrogénation des nitriles par l'amalgame d'aluminium.

Peu de temps après la découverte des méthodes catalytiques d'hydrogénation, appliquées d'abord aux corps non saturés, puis aux fonctions oxygénées, les chimistes cherchèrent à les appliquer à la fonction nitrile. On peut aujourd'hui classer les différents travaux déjà nombreux effectués dans ce domaine en 5 classes principales.

1. Hydrogénation des gaz et des vapeurs en présence de nickel.

(ou de métaux nobles, d'oxydes, de sels,) par la méthode mère et classique de Sabatier et Senderens (dès 1897)⁵⁵⁾ et de Mailhe.

Il faut rattacher à cette méthode, depuis l'an passé, celle de Grignard et Escourrou,⁵⁶⁾ qui opèrent sous pression réduite dans le cas de corps difficilement volatils et ne supportant pas une trop haute température. Ces auteurs constatent d'ailleurs que la pression réduite entraîne une

⁵²⁾ Weyl II, I, 174 (Mendius: A. **121**, 129 (1862)).

⁵³⁾ Schweiz. Voch. Chem. Pharm. **46**, 435 (1908).

⁵⁴⁾ B. **33**, 2014 (1900).

⁵⁵⁾ C. r. **140**, 482 (1905).

⁵⁶⁾ Ch. et Ind. **14**, 519—529 (1925). — C. r. **180**, 1883 (1925).

hydrogénation modérée et rend possible la préparation de dérivés partiellement hydrogénés, et même de corps nouveaux dont on supposait jusqu'ici la formation comme produits intermédiaires mais qu'il était impossible de saisir et d'isoler.⁵⁷⁾

2. Hydrogénation en milieu liquide en présence de métaux nobles.
(à basse température).

Méthodes de Skita et Fokine au Palladium ou au platine colloïdal, appliquées aux nitriles par Paal et Gërurum⁵⁸⁾ puis par Rosenmund, von Braun et Willstaetter (noir de platine).

3. Hydrogénation en milieu liquide sous l'influence de métaux nobles ou communs et des oxydes à température et pression élevées.

Méthodes d'Ipatieff, de Rosenmund⁵⁹⁾ de Pfankuch⁶⁰⁾ appliquées aussi par von Braun.⁶¹⁾

4. Hydrogénation en milieu liquide à basse température et faible pression sous l'influence de métaux communs (surtout nickel).

Méthode de Brochet.⁶²⁾

5. Catalyse à distance par l'hydrogène actif.

Méthode de Hocart⁶³⁾ dont il faut d'ailleurs attendre encore confirmation.

L'étude de ces diverses méthodes, appliquées avec succès à l'hydrogénation du groupe CN en groupe amino montre que dans presque tous les cas au lieu de l'amine primaire et sauf application de conditions spéciales (dissolvants en particulier), on obtient l'amine secondaire en quantité prépondérante, souillée d'amine primaire et d'amine tertiaire. C'est cette constatation qui m'in-

⁵⁷⁾ Note. Avant ces auteurs Bedford (B. F. 9112) et Williams (B. F. 949—954) en 1908 et 1910 avaient déjà eu l'idée de l'hydrogénation sous pression réduite, mais leurs méthodes furent bientôt abandonnées parce que non satisfaisantes.

⁵⁸⁾ B. 42, 1554 (1908).

⁵⁹⁾ B. 58, 51 (1925), B. 55, 2357 (1922).

⁶⁰⁾ B. 56, 2259 (1923).

⁶¹⁾ B. 56, 2234 (1923).

⁶²⁾ C. r. 158, 1351 (1914).

⁶³⁾ Bull. 39, 398 (1926).

cita à appliquer la réduction catalytique au cas des dinitriles, tel le triméthylène dinitrile, dans l'espoir de voir se former directement au lieu d'une diamine primaire, l'amine secondaire à azote cyclique. (Dans cet exemple, la pipéridine.) J'évitais ainsi dans ma cyclisation la dernière phase, certainement celle qui laissait le plus d'aléas: le passage de la diamine à l'amine secondaire par distillation sèche avec départ de chlorure d'ammonium, ainsi que la réduction au sodium.

Il fallait alors choisir parmi les méthodes ci-dessus, celles qui à la fois favorisaient le plus la formation d'amine secondaire et qui d'autre part ne demandaient pas des conditions de température et de pression trop brutales.

L'idée de tenter catalytiquement la réduction du tryméthylène-dinitrile n'est d'ailleurs pas nouvelle. Dans un autre but que le mien, Carothers et Jones⁶⁴), qui ont étudié la préparation d'amines primaires par réduction catalytique des nitriles par la méthode à l'oxyde de platine de Adams⁶⁵) et dans certaines conditions de dissolvant (milieu anhydre) essayèrent, mais en vain, d'appliquer leur méthode au triméthylène-dinitrile.

Ce corps, disent-ils, ainsi que d'autres, tel l'imidazolacétonitrile, ne se prête pas dans ces conditions à l'hydrogénation catalytique. Désirant éviter une température élevée il ne restait à ma disposition que la méthode de Brochet.

Elle a été appliquée pour la première fois à l'hydrogénation des nitriles par Mignonac⁶⁶) qui a donné une explication de la formation prépondérante d'amine secondaire. Si ses théories paraissent être satisfaisantes lorsqu'on opère en milieu anhydre, en milieux aqueux, comme l'a constaté surtout Rupe⁶⁷), la formation d'amine secondaire doit alors s'expliquer différemment. Le mécanisme proposé par Rupe, fut d'ailleurs magistralement confirmé par les expériences qu'il fit avec ses élèves. Nous reviendrons rapidement sur ce sujet dans les conclusions que nous a dictées notre propre travail expérimental.

⁶⁴) J. Am. Chem. Soc. **47**, No. 12 (1925).

⁶⁵) Id. **44**, 1397 (1922).

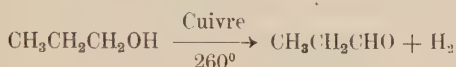
⁶⁶) C. r. **171**, 114 (1920).

⁶⁷) Helv. **5**, 937 (1922), **6**, 865—880 (1923), **7**, 1023 (1924).

Partie expérimentale.

A. Préparation de la β -éthyl- γ -méthylpipéridine.

I. Aldehyde propylique.



a) Préparation du catalyseur. — Précipitation, lavage et réduction de l'Hydrate de Cuivre.

J'ai suivi, approximativement, le données de Senderens. Afin d'éviter la précipitation de l'oxyde de cuivre, opérer comme suit: Dissoudre 350 grammes de sulfate de cuivre (SO_4Cu , $5 \text{ H}_2\text{O}$) dans le moins possible d'eau. Faire passer dans cette solution un courant d'ammoniaque, si on dispose d'une bombe ou, à ce défaut, ajouter de l'ammoniaque conc. jusqu'à ce que le précipité formé tout d'abord se redissolve complètement. Ajouter à cette solution, contenue dans un grand cylindre de verre de 5 litres, une solution concentrée de 400 gr d'hydrate de sodium, en agitant fortement. Laisser reposer le précipité, décanner, ajouter 5 litres d'eau, agiter puis laisser de nouveau reposer, décanner, filtrer et recommencer cette opération jusqu'à disparition totale de la réaction alcaline.

Couper du treillis de cuivre pur en petites feuilles de 12 cm sur 4, et rouler, comme on roule des cigarettes, l'hydrate de cuivre encore humide dans ce treillis de façon à avoir des „cigarettes“ de 1 cm de diamètre, que l'on glisse trois par trois dans le tube de cuivre de 1,20 m de long environ où se fera la catalyse.

L'Hydrate de Cuivre est réduit dans ce tube, à 270° environ, par un lent courant d'hydrogène provenant d'une bombe — ou d'un Kipp à acide sulfurique et zinc exempt d'arsenic, et séché en

passant dans un flacon laveur à acide sulfurique concentré, puis dans une colonne à chaux ou à potasse. L'opération dure 30 heures environ, avec un courant d'hydrogène de 1,5 bulle par seconde.

b) Four.

Le four électrique employé est exactement semblable à celui de Bouveault, décrit dans Weyl⁶⁸⁾. Il consiste en un manchon de diamètre intérieur très peu supérieur à celui du tube de cuivre à catalyse qu'on y introduit, dans lequel est enroulé en spirale un fil de nichrome de 1 m/m de diamètre et de 20 à 25 mètres de long. Le circuit électrique comprend en outre, 1 rhéostat de réglage. L'appareil, vertical, est muni d'un dispositif permettant une action continue: l'alcool non transformé étant séparé de l'aldéhyde par fractionnement dans une colonne de perles fixée à la partie supérieure du four, et retombe dans le ballon inférieur, où il est porté à l'ébullition.

La transformation de l'alcool en aldéhyde se fait à une température de 260° environ, avec un très bon rendement si l'on a soin d'employer de l'alcool très pur. (Il y a environ 4% de décomposition.)

Vitesse moyenne de production: 800 gr d'aldéhyde en 24 heures. (Maximum obtenu avec un catalyseur frais: 800 gr en 12 h.) Afin d'avoir de l'aldéhyde exempte d'alcool, il faut éviter de faire passer trop rapidement les vapeurs d'alcool sur le catalyseur et pour cela, régler la flamme du bec de Bunsen chauffant le ballon de telle façon que le thermomètre de la colonne de perles marque 25 à 30°.

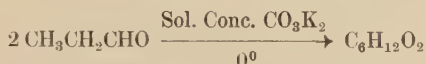
Il est cependant toujours nécessaire de soumettre l'aldéhyde à une nouvelle distillation fractionnée avec une longue colonne de perles, de façon à l'avoir tout à fait pure. Un entonnoir à robinet relié au tube ramenant l'alcool non transformé dans le ballon, permet de rajouter continuellement, par petites quantités, l'alcool propylique et de cette façon le four peut fonctionner sans arrêt pendant plusieurs semaines.

⁶⁸⁾ Methoden der Organischen Chemie II, I, 288.

Il est avantageux de changer de temps en temps le catalyseur qui s'encrasse peu à peu, ce qui se traduit par une diminution progressive de son activité. En insistant trop longtemps avec un four à faible rendement on favorise la formation de produits lourds, d'odeur piquante, distillant entre 100 et 200°. Il est indiqué pour un four à marche continue de changer le catalyseur toutes les quatre semaines environ.

Lorsqu'on désire arrêter la fabrication, il faut avoir soin de couper premièrement le circuit de chauffe du four et attendre que celui-ci soit refroidi avant d'arrêter le chauffage de l'alcool.

II. Aldol propylique.



Je l'ai préparé d'après la méthode de Thalberg modifiée comme il l'est indiqué à la page 23.

Mettre l'aldéhyde, additionnée d'un tiers de son volume d'une solution saturée à froid de carbonate de potassium, dans un gros poudrier. Le mélange est soumis pendant 36 à 40 heures à une agitation énergique, à une température inférieure à 5 degrés. Laisser reposer, séparer les 2 couches, neutraliser soigneusement l'aldol par quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré, en agitant fortement, et faire sécher l'aldol sur le sulfate de sodium, pendant une nuit. Filtrer le sulfate et distiller dans le vide:

E: 26 m/m 97—98°

E: 14 m/m 84—85°.

On peut obtenir un rendement presque quantitatif, pour cela il faut avoir soin de maintenir constamment une température voisine de 0° et employer l'aldol immédiatement après sa préparation, sans le distiller; j'ai en effet remarqué que la conservation de l'aldol, ainsi que sa distillation, favorisaient sa polymérisation:

100 gr. d'aldol brut distillés immédiatement fournissent sous
14 m/m

88 gr. à 84 et 85°

7,2 gr. de 85 à 90°

le reste entre 90 et 105°.

Après un jour 100 gr. provenant de la même opération donnent environ

80,4 gr. à 84 et 85°

15,1 gr. de 85 à 90°

4,5 gr. de 90 à 110°

Ces 80,4 gr. redistillés immédiatement une seconde fois donnent:

75, gr. de 84 à 85°

4,0 gr. de 85 à 88°

Enfin après une semaine et demie, 100 gr. provenant encore de la même opération donnent:

75 gr. entre 84 et 85°

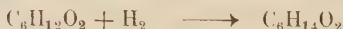
15,7 gr. entre 85 et 90°

et le reste entre 90 et 125°.

5 semaines après la préparation de 500 gr. d'aldol dont 250 gr. ont été distillés immédiatement j'ai fait 2 réductions et le rendement le meilleur a été obtenu avec les 250 gr. d'aldol non distillé. Il est donc indiqué d'employer l'aldol brut (neutralisé) immédiatement après l'avoir préparé.

Remarque. Il est particulièrement important d'éviter un échauffement au cours de l'aldolisation, en refroidissant continuellement, au début avec de la glace pilée et un peu de sel, de façon à ne pas avoir une réaction trop énergique malgré l'agitation (temp. < 0°) puis après 5 à 6 heures, avec de l'eau froide. L'échauffement favorise la formation de méthyléthylacroléine, d'odeur piquante et pénétrante caractéristique, distillant à une température inférieure à celle de l'aldol (entre 50 et 60° sous 16 m/m).

III. 2-Méthylpentanediol-1-3 (glycol).



Mettre dans un poudrier de 10 litres 500 gr. d'aldol propylique en solution dans 3 litres d'eau et 3 litres d'alcool (soit environ 6 volumes d'eau et 6 volumes d'alcool pour un volume d'aldol). Refroidir la solution à une température de 0 à 2 degrés avant de

commencer la réduction. Pendant toute l'opération avoir soin d'agiter avec un gros agitateur mû par une bonne turbine ou mieux par un moteur électrique.

Préparation de l'amalgame d'aluminium.

Noyer dans une capsule en porcelaine de 18 cm environ 100 gr. d'aluminium en tournure dans 150 cm³ d'hydrate de sodium 2n. Laisser digérer en agitant, pendant 3 minutes, décanner puis laver 3 fois avec de l'eau. Verser 150 cm³ d'une solution saturée de chlorure mercurique sur l'aluminium ainsi décapé. Laisser réagir 3 minutes en agitant, décanner et laver 5 fois: L'amalgame est prêt pour la réduction.

Pour le conserver, le laver 2 fois à l'alcool puis 2 fois à l'éther et le mettre dans un poudrier complètement baigné dans de l'éther ordinaire ou de l'éther de pétrole secs. Ainsi à l'abri de l'humidité l'amalgame d'aluminium conserve son activité assez longtemps. Wislicenus et Weyl préconisent l'amalgamation en une fois de tout l'aluminium nécessaire à une opération. Je crois pourtant qu'il est préférable et plus économique de le préparer au fur et à mesure des besoins, ce qui ne demande que quelques minutes. J'ai remarqué qu'en été il est presque impossible de faire le lavage et le séchage à l'éther d'un amalgame bien activé à cause du fort échauffement causé par l'action de l'aluminium sur l'humidité de l'air.

Il est indiqué de faire la réduction de 500 grammes d'aldol en ajoutant, et par conséquent en préparant, l'amalgame nécessaire en 3 fois: au début 100 gr., 100 gr. après 3 à 4 heures et 50 gr. après 6 heures. Afin de bien achever la réduction, maintenir la température inférieure à 20 degrés par une circulation d'eau et continuer l'agitation pendant 30 heures encore, après avoir ajouté tout l'aluminium.

Extraction du glycol.

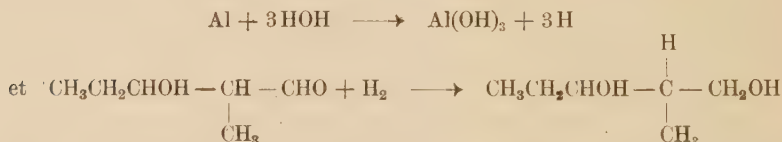
Filtrer la pâte grise obtenue à l'essoreuse en remplaçant le papier filtre par un disque de toile fine. Comprimer l'alumine à la presse. Les solutions obtenues, réunies, sont distillées dans le vide. Recueillir ainsi l'alcool, puis l'eau, puis le glycol:

E: sous 26 m/m	125 à 126°
17 "	117 à 118°
12 "	112 à 113°

En faisant bouillir les gâteaux d'alumine, désagregés, dans de l'alcool, pendant 2 à 3 heures au réfrigérant ascendant, puis filtrant et pressant de nouveau l'alumine, on récupère encore un peu de glycol (environ 5 à 10% de la quantité obtenue à la première filtration).

Rendement. Dans les premières opérations que j'ai faites, le rendement en glycol restait toujours inférieur à 50% calculé sur l'aldéhyde employée. Il fut cependant beaucoup amélioré jusqu'à atteindre plus de 75 % de la théorie. Je n'ai d'ailleurs obtenu ce chiffre que dans quelques opérations en traitant deux fois consécutivement les masses d'alumine par de l'alcool à 95 %. Le glycol non récupéré est perdu dans l'alumine qui conserve toujours son odeur caractéristique ainsi qu'un toucher épais. Je ne crois pas qu'on perde de la substance dans la distillation des dissolvants, car j'ai toujours employé dans l'opération suivante l'eau et l'alcool récupérés à la distillation. La manque de filtre-presse m'a empêché d'améliorer l'extraction du glycol contenu dans l'alumine.

On a donc les réactions suivantes:

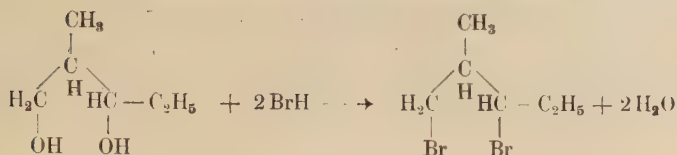


Donc, théoriquement 3 molécules d'aldol demandent 2 atomes d'aluminium:

$3 \times 116 = 348$ gr. d'aldol demandent $2 \times 27 = 54$ gr. d'Al. Pratiquement il faut prendre un gros excès d'aluminium, et j'ai remarqué que le rendement le plus fort est obtenu lorsque pour 500 gr. d'aldol, on emploie 250 gr. d'aluminium.

Conclusions. Les transformations que nous avons apportées dans les 2 réactions à la méthode de Thalberg sont donc justifiées puisque le rendement calculé d'après l'aldéhyde employée a passé de moins de 20% à 75%.

2-Méthyl-1-3-dibromopentane.



Comme nous l'avons dit dans la partie théorique, la bromuration de ce glycol n'avait pas encore été réalisée. Je me suis donc inspiré des méthodes employées par Perkin pour d'autres glycols.

a) Essais avec BrH.

La méthode consiste à dissoudre le glycol dans une quantité suffisante d'alcool aqueux, à saturer cette solution de gaz-acide bromhydrique, puis peu à peu, en faisant toujours passer le gaz, à élever la température jusqu'à l'ébullition, que l'on maintient pendant environ 8 heures. Arrêter alors le courant d'acide, extraire le produit de la réaction à l'éther (ou au benzène), neutraliser la solution par du carbonate de potassium sec, la sécher sur du sulfate de Na pendant une nuit et distiller l'éther puis le résidu dans le vide.

J'ai effectué cette opération dans l'appareillage suivant: L'acide bromhydrique gazeux est préparé dans un ballon à distiller, fermé par un bouchon silicaté supportant un entonnoir à robinet, par l'action du brome sur le benzène, en présence d'un peu de limaille de fer. En réglant soigneusement l'introduction continue du brome à l'aide de l'entonnoir à robinet, on arrive à obtenir un courant d'acide très régulier et pas trop rapide, ce qui permet une bonne absorption. J'ai intercalé entre le ballon générateur d'acide et le ballon à réaction 2 flacons laveurs. Le premier contenant un peu d'acide bromhydrique concentré et 3—4 petits morceaux de phosphore blanc, destinés à retenir le brome entraîné. Le deuxième flacon laveur, vide, est un flacon de sûreté. A l'aide d'une tubulure partant du sommet de réfrigérant surmontant le ballon à réaction, et d'un robinet à 2 voies situé après

le 2^{ème} flacon laveur, l'acide en excès est conduit sur une solution de NaOH où il est absorbé, autant celui qui se dégage lorsqu'on élève la température après saturation à froid, que celui qui continue à être produit par l'appareil générateur après la fin de la réaction.

1^{er} Essai. Durée 14 heures (4 heures pour saturer à froid, 2 heures pour élever la température et 8 heures d'ébullition). Employé 40 gr. de glycol; obtenu brut: 52 gr. (Ce glycol a été préparé spécialement pour le laboratoire, quelques mois auparavant, par les usines Siegfried.)

Fractionnement.		
sous 12—13 m/m	1. 40—60°	1,8 gr
	2. 60—80°	10,4 „
	3. 80—100°	14,5 „
	4. 100—130°	23,1 „
	5. 130° (décomp)	1,7 „
		<u>52,5 gr</u>

Je n'ai remarqué aucune stabilisation du thermomètre. La réaction n'est pas complète. Il y a dans le produit obtenu, outre le glycol non transformé, probablement un peu de 2-méthyl-1-oxy-3-bromopentane, et le dibromure. La distillation ne donne aucun indice, quant au point d'ébullition du dibromure.

2^{ème} Essai. Employé 35 gr. de glycol (Siegfried), saturé la solution à —4°; obtenu, brut 50,1 gr.

Fractionnement.		
sous 12 m/m	1. 37—60°	4,4 gr
	2. 60—80°	6,6 „
	3. 80—100°	16,3 „
	4. 100—130°	21,5 „
	5. au delà déc.	1,3 „
	Total	<u>50,1 gr</u>

3^{ème} Essai. Abandonné le glycol de Siegfried, en partie polymérisé: (conservé trop longtemps) 100 gr. distillés donnent:

Fractionnement.

sous 12 m/m	1. 112—115°	71 gr
	2. 115—125°	15 "
	3. 125—136°	10 "
	4. 136° (déc.)	4 "
	Total	100 gr

Employé 30 gr. de glycol pur et frais, préparé quelques jours auparavant (E: 112—113° sous 12 m/m).

Fractionnement.

sous 12 m/m	1. 37— 60°	3,6 gr
	2. 60— 80°	16,2 "
	3. 80—100°	18,1 "
	4. 100—130°	8,4 "
	5. au delà (déc.)	1,2 "
	Total	47,5 gr

Ce dernier essai effectué dans d'excellentes conditions, avec du glycol frais, quoiqu'il montre déjà nettement que la température d'ébullition du dibromure doit être voisine de 80 à 85° prouve l'insuffisance de la méthode, que Perkin avait pourtant employée avec succès pour la préparation de plusieurs dibromures.

J'ai ensuite réuni les fractions correspondantes obtenues dans ces trois opérations et les ai soumises à une série de fractionnements dans le vide, qui, finalement, aboutirent aux résultats suivants:

sous 12 m/m	1. 40— 60°	4,0 gr
	2. 60— 75°	11,8 "
	3. 74— 85°	53,0 "
	4. 85—100°	61,5 "
	5. 100—125°	37,4 "
	6. 125	3,0 "

(Plus tard ces fractions reprises fournirent environ 40 gr. de dibromure pur ainsi qu'une vingtaine de grammes de glycol).

Il ne restait qu'à tenter la méthode au tribromure de phosphore employée aussi avec succès par Perkin (loc. cit. p. 25).

b) Essais avec PBr_3 .

Perkin obtient un excellent rendement en traitant 50 gr. de α , γ -dihydroxybutane par 200 gr. de PBr_3 . Il fait la réaction directement, à froid, (température voisine de 0 degré) sans dissolvant, et après quelques heures élève peu à peu la température qu'il maintient voisine de 80 à 100 degrés pendant environ un jour.

J'ai préparé le tribromure de phosphore d'après Vanino en faisant tomber lentement du brome sur du phosphore blanc noyé dans du benzène.

Un premier essai, plutôt qualitatif, fait avec 20 gr. de glycol, sans dissolvant, me fit constater par une forte carbonisation que la réaction était trop énergique. J'ai extrait des suies obtenues, avec le benzène, 15 gr. d'un liquide noirâtre, que j'ai nettoyé par du charbon animal, puis distillé:

sous 14 m/m	80—85°	14 gr
	85°	1 gr environ.

Il restait à faire le choix d'un dissolvant: je n'ai pas hésité de prendre le benzène dans lequel sont très solubles, autant le glycol que le tribromure de phosphore et le dibromure qui se forme dans la réaction. De plus, le benzène est très peu soluble dans l'eau et on peut l'obtenir facilement tout à fait anhydre, enfin son point d'ébullition étant plus élevé que celui de l'éther qui pourrait aussi être employé, la température à laquelle on effectue la réaction sera plus élevée d'autant. Perkin emploie un très gros excès de tribromure de phosphore. Pour confirmer la nécessité d'employer un tel excès de réactif j'ai fait une série d'essais méthodiques, résumés dans le tableau ci-dessous, et qui sont très concluants.

Dès la première opération faite avec un excès de tribromure, la plus grande partie du produit obtenu soumise à la distillation fractionnée dans le vide passe sous 12 m/m entre 79 et 85 degrés. A peine quelques gouttes passent à des températures inférieures à 78° et environ le $\frac{1}{10}$ entre 85 et 115°.

Tableau des essais de bromuration du 2-méthylpentanediol-1-3 montrant les variations du rendement avec la quantité de PBr_3 en excès employée.

glycol employé gr	PBr_3 corresp. gr	PBr_3 employé gr	Excès de PBr_3 en %	Dibromure théorique gr	Dibromure obtenu gr	Rendements en %
50	76,5	90	17,6	103,4	15,5	15
50	76,5	120	57	103,4	25,8	25
50	76,5	150	96	103,4	52,7	51
100	153	350	128	206,8	135,5	65
165	253	660	161	341	150	73
37,1	56,5	190	228	118	88,6	75,1

Remarques:

1. Le poids de bromure obtenu est celui de la fraction distillant entre 75 et 86 degrés sous 12 m'm séparée au premier fractionnement.

2. Il est inutile de prendre un plus gros excès de tribromure de phosphore. L'amélioration du rendement est alors contre-balancée par des pertes énormes de BrH au cours de l'opération.

3. Toutes ces opérations ont duré environ 20 heures, dont 12 d'ébullition à 80 degrés. Après ces 12 heures le dégagement de BrH diminue notablement. De plus la solution jusqu'alors restée presque incolore, devient brune et le produit de la réaction est obtenu souillé de suie.

Détails de l'opération (exemple):

Dissoudre 50 gr. de glycol dans 3 fois son volume de benzène, dans un ballon rond de 600 cm³ surmonté d'un réfrigérant ascendant. Refroidir le ballon dans de la glace. Ajouter peu à peu (en agitant fréquemment) 250 gr. de tribromure de phosphore. L'opération dure une heure à 1½ h. Laisser lentement la glace se fondre et élever la température, lentement, jusqu'à ce qu'au bout de 3 heures on arrive à la température d'ébullition du benzène. Maintenir l'ébullition pendant 12 heures (opérer sous la hotte, à cause du dégagement continu de BrH qu'on peut recueillir sur de l'hydrate de sodium afin d'éviter de trop grandes pertes).

Laisser refroidir et verser la solution sur 4 à 500 gr. de glace pilée. Séparer la couche benzénique à l'entonnoir à robinet

extraire au benzène encore une fois la solution aqueuse. Les solutions benzéniques sont séchées pendant une nuit sur du sulfate de sodium sec. Distiller lentement le benzène avec une petite colonne, puis le dibromure dans le vide.

J'ai fait plusieurs opérations. Le rendement avec un excès de tribromure voisin de 200% a toujours été compris entre 70 et 75%. Le dibromure brut obtenu est presque incolore. Je l'ai purifié par fractionnements dans le vide, dans un ballon à boules (dit „ballon de Ladenburg“), muni de godets en treillis de platine. Le 90% environ du produit brut distille sous 12 m/m entre 79 et 83 degrés, le reste, en partie aux environs de 90°, puis entre 100 et 110 degrés. Il y a très peu de résidu non distillable à une température inférieure à 120°.

Après avoir réuni les fractions passant à la distillation entre 85 et 110 degrés, je les ai soumises à une nouvelle série de fractionnements, dans le but de séparer les 3 corps qui doivent s'y trouver: glycol, dibromure et monobromure. Avec beaucoup de peine, j'ai séparé une fraction entre 89 et 96°, dans laquelle le dosage du brome paraît confirmer la présence de 1-oxy-2-méthyl-3-bromopentane ou d'un mélange, en quantités équimoléculaires de bromure et de glycol.

Afin de confirmer définitivement la présence de la bromhydrine, j'ai tenté d'en faire l'oxyde.

Préparation de l'oxyde.

J'ai mis 15 gr. de la fraction comprise entre 89 et 96, dans un petit entonnoir à robinet fixé sur un ballon à distiller de 100 cc. dans lequel je venais de mettre 20 gr. de potasse et environ 5 cc. d'eau froide. J'ai laissé tomber goutte à goutte la bromhydrine sur cette solution chaude, puis chauffé encore à feu nu le ballon, pendant une demi-heure à l'ébullition.

Le réfrigérant condense des gouttes huileuses troubles, environ 10 gr. Puis la distillation cesse. Après refroidissement, j'ai extrait à l'éther la substance organique restée dans le ballon.

La distillation dans le vide des produits obtenus donne:

a) substance ayant distillé dans l'opération:

I. quelques gouttes entre 48 et 75° (env. 0,7 cc.

II. 2,2 gr entre 75 et 80°

III. 5,1 " " 80 et 100°

b) substance restée dans le ballon, extraite à l'éther:

IV. 2,3 gr entre 85 et 100° degrés

V. env. 3,0 " " 110 et 115° "

La fraction I reprise à la pression ordinaire distille entre 123 et 125 degrés. L'analyse montre que c'est très probablement l'oxyde impur provenant de la bromhydrine contenue dans la substance employée pour l'essai.

Fractions II et IV réunies donnent environ 2,6 gr. de dibromure.

Fractions III et V réunies donnent environ 4,0 gr. de glycol.

Conclusion. La fraction distillant sous 12 m/m entre 86 et 94 degrés, obtenue dans la préparation de 2-méthyl-1-3-dibromopentane est un mélange de 2-méthyl-1-oxy-3-bromopentane (5—10%) et de quantités approximativement équimoléculaires de dibromure et de glycol.

Le 2-méthyl-1-3-dibromopentane est un liquide incolore de densité 1,59 très mobile, très réfringent. Il a une odeur agréable un peu éthérée et aromatique. E sous 12 m/m. 80—82°. C'est un corps insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, le benzène, l'alcool et le chloroforme. Il est très stable et se conserve très bien lorsqu'il est pur. Des impuretés comme les bouchons de liège ou de caoutchouc, surtout, lui donnent peu à peu une coloration brun-clair et provoquent une lente décomposition, avec précipitation de suies.

Dosages du Brome (Méthode de Carius).

1. Dibromure. E. 80—82 degrés.

Poids de substance employée	Poids de BrAg	% de Brome
0,1150	0,1776 gr	65,72
0,1407	0,2162 gr	65,39
0,1276	0,1963 gr	65,47
% de brome calculé $C_6H_{12}Br_2$		65,55

2. Bromhydrine. E. 86. à 94°.

Poids de subst.	Poids de BrAg	% de Brome
0,1969	0,2084 gr	45,04
0,1690	0,1744 gr	43,96
% de brome calculé $C_6H_{13}OBr$		44,17

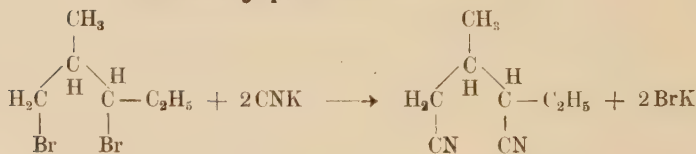
3. Oxyde (vérification).

Poids de subst.	Poids de BrAg	% de Brome
0,1325	0,0090 gr	3,90
0,1440	0,0121 gr	4,81

Analyse de l'oxyde: $C_6H_{12}O$.

	Poids CO_2	Poids H_2O
I. Poids de substance: 0,1740 gr	0,4388 gr	0,1719 gr
	68,78 % C	11,05 % H
II. Poids de substance: 0,1661 gr	0,4258 gr	0,1537 gr
	69,91 % C	10,35 % H
calculé pour $C_6H_{12}O$	72 % C	12 % H

2-Méthylpentanedinitrile-1-3.



Première Série d'Essais: Action directe du dibromure sur CNK.

J'ai mis dans un petit ballon de 100 cc. surmonté d'un tube de verre réfrigérant de 1 m, 5 gr. du dibromure avec 5 gr. de cyanure de potassium très sec et très finement pulvérisé. Chauffé 2 heures au bain de sable, à 150 degrés, sous la hotte. Le produit de la réaction, de couleur jaune-brun, est traité à froid par 50 cc. d'alcool absolu. J'ai agité un moment, filtré, traité au charbon animal pour décolorer, pendant une heure à l'ébullition, puis enfin après filtration distillé l'alcool, puis le résidu dans le vide.

Retiré 4,4 gr. de dibromure non transformé. Un essai semblable avec 6 gr. de dibromure, en chauffant 4 heures à 150-160°

diffère du précédent par une plus forte décomposition. Je n'ai pu extraire du produit de réaction noirâtre que 3,8 gr. de dibromure. Le reste est presque complètement décomposé, à peine 0,5 gr. passent sous 12 m/m entre 90 et 130°.

Avec le même insuccès j'ai tenté 1. de chauffer 12 h. à 100° et 2. dans un dernier essai, de remuer constamment la masse par un lent agitateur métallique, pendant 9 heures à 150 degrés. La distillation du résidu extrait par l'alcool donne sous 12 m/m (à partir de 10 gr. de dibromure):

5,1 gr. entre 80 et 85°

1,1 gr. entre 90 et 125°.

Ces essais tendant à faire agir directement CNK solide furent alors définitivement abandonnés.

Deuxième Série d'Essais: En solution aqua-alcoolique. D'après Henry⁶⁹).

C'est la méthode que Henry emploie avec succès pour la préparation du Triméthylènedinitrile.

Chauffer dans un ballon au réfrigérant ascendant pendant 6 à 8 h. 10 gr. de dibromure et 10 gr. de cyanure de potassium en solution dans 50 cc. d'alcool à 85%.

Extraction:

Filtrer, distiller l'alcool au bain-marie, ajouter un peu d'eau pour dissoudre tous les sels métalliques séparés, extraire la partie organique au benzène puis distiller le résidu dans le vide.

Remarques. I. Dans le 1^{er} essai j'ai fait l'extraction deux fois au benzène, deux fois à l'éther puis deux fois au chloroforme, afin de choisir le dissolvant. Ni l'éther ni le chloroforme ne retirent plus rien après l'extraction au benzène qui est donc tout indiqué.

II. Dans tous les essais de préparation du nitrile, où le mode d'extraction n'est pas précisé, j'ai opéré comme il est indiqué ci-dessus.

Cette 2^{ème} série d'essais n'a pas non plus donné de bons résultats et cela s'explique par la formation d'une croûte dure de

⁶⁹) C. r. 100, 742 (1885).

bromure de potassium sur le cyanure, qui empêche la réaction de se poursuivre et d'autre part, par le fait que la solubilité du dibromure dans l'alcool est considérablement diminuée lorsque on ajoute de l'eau. L'extraction, en outre, est assez longue car il faut filtrer souvent avec peine des quantités de suies, après chaque agitation avec le benzène, de façon à pouvoir séparer les 2 couches, d'abord indistinctes.

Les produits des opérations distillés dans le vide donnent au fractionnement:

(A partir de 20 gr. de dibromure par exemple):

sous 12 m/m	1.	80— 85°	10—12 gr (dibromure)
	2.	85—100°	6 "
	3.	100—135°	6—7 "

Il reste, en outre, toujours dans le ballon un résidu noir et épais, soluble dans l'alcool. Après 5 opérations j'ai réuni les fractions correspondantes et soumis le tout à une série de fractionnements dont voici le résultat:

Employé en tout 275 gr. de dibromure			
sous 12 m/m	1.	78— 85°	105 gr
	2.	85—100°	21,4 "
	3.	100—127°	16,3 "
	4.	128—158°	6,1 "
	5.	env.	1 " résidu noir soluble dans l'alcool (conservé).

Le reste de la substance a été décomposé.

Afin de mieux de rendre compte de la quantité de brome ayant passé à l'état d'ions, j'ai effectué dans ces opérations le titrage des solutions obtenues en dissolvant dans l'eau tous les sels minéraux séparés. (D'après Treadwell II. III^{ème} Edition française page 663.)

On titre d'abord l'ion CN⁻ par l'azotate d'argent $\frac{1}{10}$ normal jusqu'à apparition d'un trouble constant. Puis l'ion Br⁻ en ajoutant un excès d'azotate d'argent et filtrant et titrant l'excès d'ions argent par le thiocyanate de potassium.

Plus simplement on peut opérer de la façon suivante mais le titrage est alors moins précis:

Ajouter à un échantillon mesuré de la solution primitive quelques gouttes de chromate de potassium, titrer l'ion CN^- comme ci-dessus, puis l'ion Br^- jusqu'à apparition du précipité rouge vif de chromate d'argent. Le titrage est rendu difficile par le fait que les solutions obtenues sont toutes plus ou moins fortement colorées en brun.

Tous les résultats obtenus indiquaient nettement le passage d'environ 40 à 50% du brome contenu dans le dibromure à l'état d'ions.

Troisième Série d'Essais: sous pression, à des températures plus élevées.

Essais effectués avec 10 gr. de dibromure, 10 gr. de cyanure de potassium et 40 cc. de dissolvant en tubes scellés.

	dissolvant	température	temps
Essais a) I et II	alcool absolu	100 et 150°	8 h
III à V	„ 85 %	100, 130, 150°	8 à 12 h
VI et VII	„ méthylique	150°	6 et 8 h
b) VIII et IX	alcool 85 %	100°	6 h
X et XI	„ 85 %	100°	12 et 15 h

Les essais I à VII donnent tous des résultats plus ou moins négatifs: d'une part à des températures supérieures à 100°. la décomposition est plus forte, d'autre part la petite surface de contact du cyanure de potassium au fond du tube avec la solution, est rapidement recouverte d'une couche de bromure de potassium.

Afin d'éviter cela j'ai fait les essais VIII et IX à 100° en agitant de la façon suivante:

J'ai fixé sur la machine à secouer le tube scellé dans un manchon métallique de 6 cm. de diamètre et j'ai fait passer à l'aide d'une tuyauterie un courant de vapeur d'eau entre le tube scellé et le manchon métallique de façon à maintenir une température voisine de 100° (ce dispositif a été introduit au laboratoire de Neuchâtel par Mr. le Professeur Dr. O. Billeter).

Ces essais furent négatifs également:

Fractionnement des produits obtenus à partir de 150 gr. de dibromure:

Sous 12 m/m	1. 77— 86°	50,1 gr
	2. 86—100°	15,1 „
	3. 100—135°	4,2 „
	4. sup. 135° env.	5 „ résidu noir soluble dans l'alcool (conservé).

Quatrième Série d'essais: Avec le cyanure mercurique $(\text{CN})_2\text{Hg}$.

L'idée de tenter ces essais m'est venue en considérant la solubilité notable du cyanure mercurique et surtout du bromure mercurique dans les dissolvants organiques (alcool, éther, benzène). J'ai fait deux essais dans chacun de ces dissolvants dont un dans un ballon, avec réfrigérant ascendant, et un en tube scellé.

Probablement à cause du faible degré de dissociation de ces sels dans les dissolvants organiques, les résultats restèrent négatifs encore. Il en est de même d'un essai tenté en solution benzénique avec du cyanure de potassium et une très forte agitation pendant 12 h.: aucune transformation du dibromure n'est apparente.

Cinquième Série d'essais: En solution d'alcool à 85%, avec agitation.

J'ai donc repris définitivement la méthode de Henry, mais modifiée en employant une plus grande quantité de dissolvant et en effectuant l'opération dans un ballon à 3 tubulures muni d'un rapide agitateur (avec fermeture à mercure et réfrigérant ascendant).

Exemple: Prendre 50 gr. de 2-méthyl-1-3-dibromopentane, 50 gr. de cyanure de potassium finement pulvérisé et 300 cc. d'alcool à 85%. Agiter fortement à l'ébullition pendant 14 h. Extraction: Comme indiqué plus haut.

J'ai cependant essayé 2 fois la méthode de Henry qui consiste à distiller l'alcool puis l'eau au bain d'huile, à 150° filtrer les résidus des sels métalliques à l'essoreuse, laver avec très peu de benzène ou d'éther et distiller le filtrat dans le vide:

50 gr. de dibromure fournissent environ 34 gr. de produit.

Fractionnement sous 12 m/m:

1.	1—2 gr	inf. à	100°
2.	10,4 „		100 à 130°
3.	6,3 „		130 à 165°
4.	16,8 „	sup. à	165°

J'ai repris cette dernière fraction: et obtenu:

5,1 gr	160 à 180°
11,2 „	190 à 193°

Il est, je crois, préférable de faire l'extraction au benzène comme je l'ai indiqué au début de ce paragraphe, malgré les inconvénients causés par la présence des suies. Le 2-méthylpentanedinitrile 1, 3, est, en effet, un corps assez fragile et le chauffage à 140° en présence de sels métalliques, nécessaire pour chasser toute l'eau lui est certainement préjudiciable. On remarque en distillant ce dinitrile même sous 11 à 12 m/m la formation constante de fumées blanches qui sont attirées par la trompe à eau sans qu'on puisse les condenser, même avec un bon réfrigérant. (Le même phénomène quoique moins marqué est déjà visible lors de la distillation du triméthylènedinitrile.) J'ai fait plusieurs opérations et obtenu, à partir de 300 gr. de dibromure en partie rectifié des dernières opérations:

Sous 12 m/m	1.	80—100°	4,6 gr	
	2.	100—130°	11,3 „	
	3.	130—140°	64,1 „	
	4.	140—185°	14,9 „	
	5.	187—195°	65,1 „	
	6.	sup. à 195°	10 „	env.(résidu noir épais soluble dans l'alcool)

Les fractions 4 à 6 reprises donnent enfin:

68,4 gr. entre 189 et 193°
(rendement 42%).

La méthode de Henry ainsi modifié paraît être donc la plus avantageuse pour la préparation de ce dinitrile à partir du dibromure correspondant. Des opérations ultérieures m'ont permis de confirmer ce rendement, voisin de 45%, que je crois encore

susceptible d'améliorations, surtout dans l'extraction. De plus les dernières opérations faites l'ont été avec du dibromure moins pur, régénéré de cyanurations antérieures.

Le 2-méthylpentanedinitrile 1, 3, est un liquide incolore, épais, d'odeur désagréable, forte et caractéristique, rappelant un peu celle des nitriles aliphatiques, de densité un peu inférieure à celle de l'eau. Il se sépare nettement d'une solution d'hydrate de potassium (ou de sodium) et surnage comme le triméthylènedinitrile. Il se prend à une température un peu inférieure à 0° (voisine de -8) en une masse cristalline blanche.

J'ai toujours remarqué, à la fin de la distillation, la présence de petits cristaux blancs, entraînés dans le réfrigérant et ne fondant pas ensuite à une température inférieure à 230°: Ce doit être le diacide?

Le 2-méthylpentanedinitrile 1, 3, attaque les bouchons de caoutchouc; distillé dans un appareil en présence de caoutchouc, il brunit en se condensant puis noircit peu à peu et se décompose. Il faut donc employer des bouchons de liège et avoir soin d'autre part de sécher sur du chlorure de calcium l'air qui entre dans le capillaire.

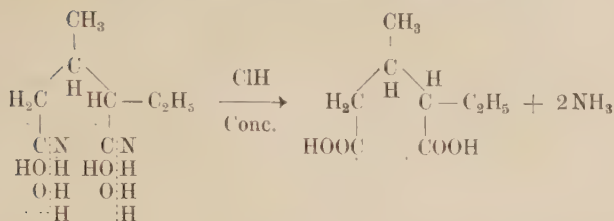
Analyses. J'ai fait, dans les fractions inférieures, des dosages de brôme qui montrent bien, quoique assez irrégulièrement, que les molécules des substances distillant dans le vide à des températures inférieures à 170° possèdent encore du brome. Le corps distillant aux environs de 135° sous 12 m/m doit être le 1-Bromo-2-méthyl-3-cyanpentane, d'après le dosage de brôme qui indique environ 39,8 au lieu de 40,2%. Par contre le dosage de l'azote donne un % trop fort: 8,2 et 8,9 au lieu de 7,03 % pour $C_7H_{12}NBr$.

Depuis 170° environ on obtient un corps contenant plus de 90% de dinitrile.

Analyse du 2-méthylpentanedinitrile 1, 3.

Poids de substance	température	Pression atmosphérique	Volume d'azote	% N corresp.
0,1443 gr	15,5°	724,3	26,70	20,63
0,1210 „	15,0°	728,6	22,05	20,70
calculé pour $C_8H_{12}N_2$:				<u>20,58</u>

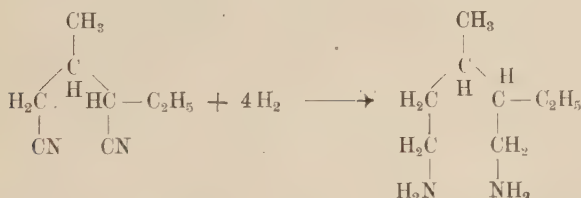
Acide 1-méthyl-2-éthyl-glutarique.



1. J'ai mis dans une éprouvette 2 gr. de 2-méthylpentanedinitrile avec 2 cc. d'acide chlorhydrique fumant. Au bout de 10 jours il commence à se séparer de petits cristaux blancs, un peu solubles dans l'alcool et ne fondant pas encore à 250 degrés. On remarque cependant qu'ils commencent à sublimer vers 190°.

2. En tube scellé, 3 gr. de dinitrile sont déjà saponifiés par 5 cc. d'acide chlorhydrique fumant en chauffant pendant un jour à 100°. On remarque dans le tube refroidi de longues aiguilles incolores. Presque la moitié du volume total mis dans le tube a cristallisé. J'ai évaporé à sec, dissous le résidu dans l'alcool, traité par le noir animal pour décolorer, filtré et laissé cristalliser dans l'alcool. L'acide se sépare en petits cristaux blancs, peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool à chaud qu'à froid et commençant à sublimer sans fondre vers 200°.

2-Ethyl-3-méthyl-pentaméthylènediamine.



J'ai fait cette réduction par le sodium et l'alcool absolu, d'après Ladenburg (loc. cit).

Dissoudre 15 gr. de dinitrile dans 500 cc. d'alcool absolu. Porter à l'ébullition dans un ballon à 2 tubulures avec réfrigérant ascendant et ajouter rapidement 80 gr. de sodium, en petits morceaux. A la fin de l'opération, ajouter encore un peu d'alcool

pour dissoudre l'alcoolate de sodium formé. Distiller l'alcool puis l'amine à la vapeur d'eau.

Neutraliser la solution alcoolique par de l'acide chlorhydrique concentré et distiller l'alcool encore une fois pour séparer, sous forme de son chlorhydrate, l'amine entraînée la première fois. Extraire à l'éther l'amine distillée à la vapeur d'eau, sécher la solution étherée sur de la potasse caustique et distiller l'éther, puis le résidu dans le vide.

E: 100—103° sous 12 m/m.

Obtenu 7,8 gr. d'amine. Le reste du dinitrile a été décomposé en une masse brunâtre visqueuse restée dans le ballon où s'est effectuée la distillation à la vapeur d'eau.

L'amine entraînée avec l'alcool mise en liberté du chlorhydrate par hydrate de sodium distille entre 60 et 110° sous 12 m/m. Les 3,1 gr. obtenus sont un mélange de la diamine et de β -éthyl- γ -méthylpipéridine formée pendant la réduction. (Ladenburg déjà avait remarqué que la réduction à l'aide de sodium et de l'alcool du triméthylènedinitrile fournit également déjà une certaine quantité de pipéridine, à côté de la pentaméthylènediamine.)

Une deuxième opération à partir de 10 gr. de dinitrile m'avait fourni 6,9 gr. de cette diamine dont le chlorhydrate très hygroscopique, bien séché ne fond pas encore à 250°.

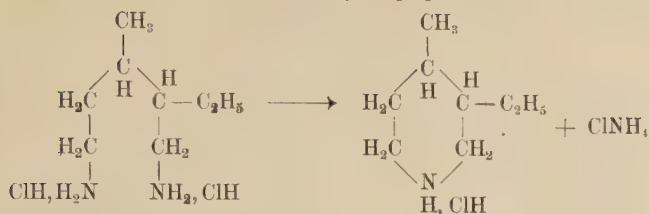
La 2-éthyl-3-méthylpentaméthylènediamine est un liquide soluble dans l'eau l'alcool et l'éther, et dont l'odeur est beaucoup moins désagréable que celle de la pentaméthylène-diamine. J'ai essayé mais en vain, d'obtenir le picrate: il se forme nettement en mettant en présence deux solutions de picrate de sodium et de chlorhydrate d'amine, un liquide huileux brun clair, très épais, mais qui ne cristallise pas. Après plus de 15 jours de repos, cette goutte huileuse laisse apparaître quelques petites aiguilles jaunes, mais qui ont fondu dans la masse lorsque j'ai voulu les séparer.

Analyse de la diamine.

0,1551 gr de subst. donnent 27,25 cc. d'azote sous 730,1 m/m et à 17,0°
soit 19,56 % d'azote

calculé pour $C_8H_{20}N_2$. . . 19,44 % ..

β-Ethyle-γ-méthyle-pipéridine.



Essai I. J'ai dissout dans un ballon de 150 cc., à gros col, 4 gr. de diamine soigneusement séchée (et redistillée en mettant un tube à pentoxyde de phosphore et pierre ponce à l'extrémité du tube capillaire) dans 60 cc. d'éther absolu et saturé cette solution de gaz ClH, rigoureusement sec, en refroidissant la solution éthérée par un mélange réfrigérant glace-sel. Il se sépare tout de suite une grande quantité de petits cristaux blancs. Après avoir chassé l'éther et l'acide en excès au bain marie, j'ai rapidement enlevé le bouchon et le réfrigérant, et adapté le ballon à un gros bouchon fixant un tube recourbé (angle de 60 à 70 degrés) de 1 cm. de diamètre et de 50 cm de long, dont l'orifice plonge dans une éprouvette.

En chauffant fortement à feu nu, le chlorhydrate fond, se met à bouillir et distille. Il ne reste dans le ballon qu'un faible résidu. Le sommet du ballon, le tube et le fond de l'éprouvette sont recouverts d'une masse cristalline blanche. Un peu de fumée blanche et d'ammoniaque s'échappent au cours de l'opération. J'ai tout nettoyé avec de la potasse caustique 2-n et extrait à l'éther: Obtenu sous 12 m/m:

1,9 gr entre 60 et 66° (Rdt. 56 %)

1,2 " " 90 " 110°

Cette dernière fraction a été séchée et reprise pour l'opération suivante.

Essai II. Avec 4 gr. d'amine, probablement encore un peu humide: le chlorhydrate séparé est une masse dure et collante un peu jaunâtre, solidement attachée au bout du tube de verre amenant l'acide. J'ai cependant tenté la distillation sèche, mais le ballon a sauté pendant l'opération.

Essai III. Avec 4,2 gr. de diamine.
Obtenu sous 12 m/m:

2,2 gr entre 60 et 67°
1,8 „ „ 80 „ 110°

Les premières fractions réunies et redistillées donnent sous 12 m/m 3,6 gr. entre 63 et 65°.

La β -éthyl- γ -méthylpipéridine est un liquide incolore dont l'odeur ressemble à celle de la pipéridine, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. Son chlorhydrate hygroscopique, cristallise dans l'alcool absolu en petits cristaux blancs infusibles à une température inférieure à 250 degrés. J'ai essayé en vain de faire cristalliser le picrate. Par contre le picrolonate très bien cristallisé, est jaune foncé.

Analyse:

- I. 0,1822 gr subst. donnent 0,5020 gr CO₂ et 0,2141 gr H₂O
soit 75,12 % de C et 13,15 % H
calculé pour C₈H₁₇N 75,59 % de C et 13,39 % H
- II. 0,1601 gr subst. donnent 16,15 cc. N P = 721,0 t = 15,5
- III. 0,1448 „ „ „ 14,30 cc. N P = 728,5 t = 16,8
soit II: 11,33 % d'azote
III: 11,04 % „
calculé pour C₈H₁₇N 11,02 % „

Conclusion:

Il est donc possible par les méthodes employées de préparer la β -éthyl- γ -méthylpipéridine. Nous nous sommes cependant proposés, comme il l'a été dit dans la partie théorique, de faire la réduction du dinitrile par voie catalytique et c'est dans ce but que nous avons entrepris l'étude qui suit.

B. Hydrogénation catalytique.

Avant de soumettre à l'hydrogénation catalytique le 2-méthylpentanedinitrile 1, 3, préparé, et afin de ne pas gaspiller ce précieux corps dans des essais de mise au point d'une méthode,

nous nous sommes donc proposés (voir p. 30), d'étudier l'hydrogénation catalytique de son homologue inférieur le triméthylènedinitrile. Mais auparavant nous avons éprouvé l'activité de notre catalyseur dans un essai préliminaire avec le nitrile butylique normal. Le chapitre est divisé en 4 paragraphes:

Le paragraphe 1 concerne la préparation des nitriles.

Le paragraphe 2, du catalyseur.

Dans le paragraphe 3 sont décrites les hydrogénations proprement dites; enfin le quatrième résume les résultats obtenus.

I. Préparation des Nitriles.

Nitrile Butylique normal. J'ai employé une méthode semblable à celle utilisée pour la préparation du 2-méthylpentanedinitrile 1, 3 (voir p. 48 à 50). Une solution de 40 gr. de bromure de butyle dissout dans 250 cc. d'alcool à 85 % est agitée fortement à l'ébullition avec 40 gr. de cyanure de potassium, dans un ballon à 3 tubulures avec réfrigérant ascendant et fermeture à mercure. Après une demi-heure le contenu du ballon commence se colorer en jaune puis en brun. Durée de la réaction 10 heures.

J'ai extrait le nitrile au chloroforme après avoir chassé l'alcool et obtenu 20,9 gr. de cyanure de butyle normal (Rendement 86%) E: 142 à 144° (litt.: 144°).

Triméthylènedinitrile. La méthode connue la plus avantageuse pour l'obtention de ce corps consiste à transformer l'alcool allylique en bromure d'allyle, qui, par addition de BrH donne le bromure de triméthylène.



La deuxième opération doit se faire à l'obscurité, à une température pas trop élevée afin d'éviter la formation de 1, 2-dibromopropane. Enfin, le bromure de triméthylène donne avec le cyanure de potassium le triméthylènedinitrile désiré.

Bromure d'allyle. La bromuration de l'alcool allylique se fait facilement par plusieurs méthodes. On peut employer le tribromure de phosphore⁷⁰⁾ ou laisser couler l'alcool sur un mélange

⁷⁰⁾ Tollens. A. 156. 152 (1870).

de bromure de potassium et d'acide sulfurique concentré⁷¹⁾. Jacobi et Merling⁷²⁾ saturent l'alcool à 0°, puis élèvent la température et chauffent à l'ébullition quelques heures. Enfin Norris⁷³⁾ distille lentement un mélange de 3 volumes d'acide BrH, aq. (D = 1,49) et de une molécule d'alcool allylique. J'ai choisi la méthode décrite dans Vanino II P. 27, due à Erdmann. C'est la moins coûteuse et celle qui fournit le meilleur rendement:

Refroidir dans de la glace un mélange de 100 cc. d'acide sulfurique concentré et de 100 cc. d'eau. Par un entonnoir à robinet laisser couler lentement ce mélange dans un ballon contenant 200 cc. d'alcool allylique et plongé dans l'eau glacée (durée 1/2 heure environ). Après 5 h. verser ce mélange dans un ballon à distiller de 2 litres où se trouvent 400 gr. de bromure de potassium très finement pulvérisé. Après avoir bien agité, relier la tubulure du ballon à un réfrigérant descendant dont la rallonge fixée à l'extrémité plonge dans un grand becher à moitié rempli d'eau, puis commencer à chauffer lentement avec une petite flamme. Le bromure d'allyle formé distille peu à peu sous forme de gouttes huileuses lourdes. Pour terminer la réaction, élever la température jusqu'à ce qu'il ne passe plus de gouttes huileuses. Laver la couche huileuse séparée, avec du carbonate de potassium puis avec de l'eau. Séparer à l'entonnoir à robinet, sécher sur du chlorure de calcium, puis distiller en chauffant au bain marie.

Obtenu 244 gr. = 68 %.

E: 71 à 72°.

*Bromure de Triméthylène.*⁷⁴⁾ Mettre 100 gr. de bromure d'allyle dans un flacon en verre épais fermé par un bouchon de verre rodé maintenu solidement sur l'ouverture par une monture métallique. En refroidissant à — 18 à — 19° dans un mélange réfrigérant sel-glace, saturer d'acide bromhydrique gazeux (ne pas sécher l'acide), fermer le flacon et le chauffer à l'obscurité

⁷¹⁾ Grosheintz, Bl. (2) 30, 98 (1882).

⁷²⁾ A. 278, 11 (Anm.) (1893).

⁷³⁾ J. Am. Chem. Soc. 38, 633, 641 (1916).

⁷⁴⁾ Vanino II, p. 24.

à 35 à 40° jusqu'à ce que l'on constate une dépression en retirant le bouchon et saturer de nouveau jusqu'à ce que cette dépression ne se produise plus.

J'avais pris auparavant la précaution d'envelopper de toile noire épaisse le récipient et j'ai opéré dans une chambre noire. La réaction de l'acide, introduit dans le flacon la première fois, sur le bromure d'allyle n'était pas encore terminée après trois jours: il semblait même que fort peu d'acide avait réagi. Or Vanino indique que l'addition de tout l'acide nécessaire, faite en 3 à 4 opérations, dure trois jours environ. J'ai essayé d'insister plus d'une semaine, mais en vain.

De nouveaux essais m'ont fait constater que dans l'obscurité très forte que j'avais, l'addition de BrH sur la double-liaison du bromure d'allyle ne se fait pas. Je n'ai réussi à préparer le bromure de triméthylène que dès le jour où j'ai abandonné totalement l'enveloppe de toile noire, en me contentant d'élever la température du récipient de 18 à 40° dans une chambre sombre. L'absorption d'acide, pour 100 gr. de bromure se fait en 6 fois et dure 4 jours $\frac{1}{2}$.

Verser le produit de la réaction dans de l'eau, neutraliser par une solution concentrée de carbonate de potassium puis séparer les couches à l'entonnoir à robinet.

Enfin soumettre à la distillation le bromure séché. Il passe à la pression ordinaire entre 140 et 166°, mais la plus grande partie entre 160 et 166°. Une deuxième distillation avec une petite colonne de perles me permet de séparer une partie (environ 2 gr.), du 1-2-dibromopropane formé en petite quantité dans la réaction.

Mais l'élimination complète de ce corps doit se faire d'une autre façon que par fractionnement, si l'on veut obtenir le bromure de triméthylène tout-à-fait pur. Or, pour l'emploi que j'en voulais faire il me fallait un corps extrêmement bien purifié.

Gustavson⁷⁵⁾ préconise une méthode pour la séparation du 1-2-dibromopropane, basée sur le fait que la poussière de

⁷⁵⁾ J. pr. Ch. (2) 59, 303 (1899).

zinc attaque plus facilement ce corps que le bromure de triméthylène. J'ai opéré d'après cet auteur de la façon suivante:

100 gr. de dibromure sont dissous dans de l'alcool à 95 % (env. 400 cc.), dans un ballon rond fermé par un bouchon muni d'un tube de verre recourbé deux fois à angle droit. Immédiatement avant de fermer le ballon, ajouter 20 gr. de poudre de zinc. Le dégagement de gaz commence immédiatement. Le faire barboter dans un éprouvette contenant une solution de permanganate de potassium. Sitôt que le gaz ne décolore plus la solution, filtrer rapidement le zinc, ajouter de l'eau et laver comme il faut avec de l'acide chlorhydrique dilué puis avec de l'eau jusqu'à réaction neutre. Séparer à l'entonnoir à robinet le bromure purifié, le sécher sur du sulfate de sodium et distiller: il n'y a plus du tout de 1-2-dibromopropane.

Obtenu 92 gr. de bromure de triméthylène.

E: 166°.

Triméthylènedinitrile



Je l'ai préparé par la méthode de Henry (loc. cit. p. 45). Mais ayant remarqué l'amélioration notable de rendement qu'on peut obtenir en agitant énergiquement, j'ai pu de cette façon diminuer la durée de l'opération ce qui entraîne une diminution appréciable de la quantité de suies formées.

Opération I. Employé 20 gr. de dibromure dans 120 cc. d'alcool à 85 % et 20 gr. de cyanure de potassium. Agité énergiquement pendant 6 heures à l'ébullition dans un ballon à 3 tubulures, avec réfrigérant ascendant et fermeture à mercure à l'agitateur. Après une heure la solution se colore en jaune puis en brun foncé.

Après refroidissement, j'ai filtré, chassé l'alcool au bain-marie, puis l'eau au bain d'huile, en élevant progressivement la température jusqu'à 160°; filtré de nouveau, lavé le précipité avec très peu d'alcool absolu et distillé le triméthylènedinitrile à la pression ordinaire.

Obtenu 7,6 gr. soit 81 % de la théorie (Henry 80—82 %).

E: 285°.

Opération II. Semblable à la précédente — employé 30 gr. de dibromure et obtenu 12,1 gr. de dinitrile, soit 82%.

Opération III. Employé 50 gr. de dibromure dans 250 cc. d'alcool et 50 gr. de cyanure de potassium. Extraction faite avec le benzène de la même façon que pour le 2-méthylpentanedinitrile 1, 3.

Obtenu 21,2 gr. soit 85%.

Opérations IV et V. Ont été faites comme les précédentes, avec 40 gr. puis 50 gr. de dibromure. Le triméthylènedinitrile obtenu a été distillé dans le vide.

E: sous 12 mm 142 à 144°.

Rendements voisins de 85% dans les deux opérations.

2. Préparation du catalyseur.

Différentes méthodes sont employées pour la préparation du nickel pur destiné aux opérations catalytiques. Certains auteurs prennent comme point de départ l'azotate, d'autres le carbonate basique de nickel, qu'ils réduisent par l'hydrogène à des températures plus ou moins élevées. La méthode la plus courante est cependant celle qui consiste à partir du sulfate pur et de réduire l'hydrate précipité d'une solution diluée de ce sel. Ce procédé a été employé au laboratoire de Neuchâtel par M. M. H. de Montmolin, Zolliker et Trost. J'ai opéré d'après leurs indications.

a) Précipitation et lavage de l'hydrate de nickel.

Dissoudre 250 gr. de sulfate de nickel (SO_4Ni , 7aq), dans 400 cc. d'eau. Verser la solution dans un grand poudrier de verre de 5 litres, et ajouter 100 gr. d'assiette poreuse pulvérisée très finement et tamisée avec soin. Agiter fortement avec un moteur électrique et laisser couler très lentement un litre d'une solution normale de NaOH. Filtrer à l'essoreuse, mettre le précipité, lavé une fois, dans une grande capsule de porcelaine, chauffer à l'ébullition avec 4 litres d'eau. Verser le tout dans un grand cylindre de 10 l. rempli de 6 l. d'eau froide (remuer en versant) puis laisser reposer quelques heures et décanner avec un siphon dont la fine ouverture, recourbée, émerge à 2 m/m de la surface du précipité.

Recommencer l'opération, y compris la cuisson, 3 à 4 fois: Il ne doit plus y avoir de réaction alcaline. J'ai remarqué après 4 lavages le phénomène suivant:

En plongeant le papier de curcuma dans l'eau refroidie et claire située dans le poudrier au-dessus de l'hydrate de nickel, il n'y a plus trace d'alcalinité, et il en est de même si après avoir décanté on plonge le papier indicateur dans la pâte d'hydrate de nickel.

Par contre, en reprenant le précipité dans la capsule de porcelaine, on remarque qu'à l'ébullition le papier de curcuma devient nettement brun, et présente un espèce de picotement avec de petits points bruns plus foncés.

Après avoir effectué un lavage complet, le même phénomène se reproduit. A première vue, cela provient de plusieurs raisons: (solubilité notable de l'hydrate de nickel à chaud, et présence d'ions OH dans la solution, — formation de molécules complexes $n\text{Ni}(\text{OH})_2$, $m\text{NaOH}$, plus stables à froid qu'à chaud), qui paraissent peu vraisemblables lorsqu'on y regarde de plus près. D'après Gmeling-Kraut's, vol. V. I, p. 43, il s'agit d'un phénomène d'absorption superficielle:

L'hydrate de nickel peut absorber à froid une certaine quantité de molécules d'hydrate de sodium, qu'il restitue à la solution lorsqu'on élève la température. (Le phénomène est certainement encore plus marqué lorsque l'hydrate de nickel est précipité sur une substance poreuse.) Il est probable que la force de cohésion qui retient, à froid, les molécules de NaOH sur l'hydrate de nickel est inférieure, à chaud, aux forces mises en jeu dans les mouvements des ions, des molécules et dans les mouvements browniens, d'où mise en liberté de molécules d'hydrate de sodium c'est-à-dire d'ions OH et apparition de la réaction alcaline.

Il est dès lors nécessaire de filtrer à chaud le précipité. J'ai fait cette opération dans des essoreuses spéciales à doubles parois entre lesquelles j'ai fait circuler de la vapeur d'eau. Après deux lavages et filtrations à chaud le phénomène cité a complètement disparu et l'hydrate peut être séché à l'étuve à vide, sur le bain-marie, jusqu'à ce qu'on puisse le pulvériser encore dans un

mortier, sans qu'il s'attache au pilon. J'ai obtenu 183 gr. de poudre vert-clair, très mobile.

**Tableau des proportions de Nickel et de Catalyseur
contenues dans la poudre verte.**

Poids de poudre verte	Poids du Catalyseur	Poids de Nickel correspondant
gr	gr	gr
182,5	152,2	52,2
10	8,34	2,86
20	16,68	5,72
12	10	3,43
24	20	6,86
60	50	17,15

b) Réduction de l'hydrate de Nickel.

Employer une bombe d'hydrogène (ou à défaut un appareil de Kipp avec de l'acide sulfurique pur — 1 litre d'acide concentré pour 4 litres d'eau, avec un peu de sulfate de cuivre — et du zinc pur, exempt d'arsenic, qui empoisonnerait le catalyseur).

Faire barbotter l'hydrogène dans des flacons laveurs contenant de la potasse caustique en solution concentrée, du permanganate de potassium (à renouveler fréquemment) de l'acide sulfurique concentré, puis dans une tour à KOH, ou à chaux vive. La réduction de l'hydrate de nickel se fait dans un tube à combustion chauffé dans un four incliné pour permettre l'écoulement de l'eau. L'hydrate de nickel est retenu dans le tube par deux tampons de laine de verre. A l'extrémité inférieure du tube est fixée une rallonge plongeant dans de l'eau. La température, réglée un fois pour toutes, doit être comprise entre 360 et 400°. En prenant soin d'éteindre le four en fermant le robinet de la conduite, sans toucher aux brûleurs, il n'est pas nécessaire de conserver en permanence un thermomètre dans le tube. Pour 20 gr. de poudre, la réduction dure 60 heures environ, à raison d'une bulle d'hydrogène par seconde. Il faut agiter fréquemment.

Quand le catalyseur est très noir et que l'hydrogène n'est plus absorbé, laisser refroidir dans un courant d'hydrogène puis.

faire rapidement passer en sens inverse un courant de gaz carbonique sec et pur pendant 2 à 3 minutes: le catalyseur est prêt.

Je l'ai employé tel quel pour quelques opérations. Ce nickel est pyrophorique: il s'échauffe à l'air avec production d'un phénomène lumineux, et blanchit très rapidement. Il faut donc l'employer avec précautions: posséder une table indiquant les poids de nickel et de catalyseur contenus dans la quantité de poudre verte employée, afin d'éviter une pesée.

Pour éliminer les inconvénients du nickel pyrophorique Brochet⁷⁶) propose de faire ce qu'il appelle du „nickel-carbonique“ en laissant refroidir le nickel dans un courant de CO_2 pur. On obtient ainsi, d'après cet auteur, un produit aussi actif, beaucoup plus maniable, pouvant être exposé à l'air sans danger et susceptible d'être employé avec succès pour plusieurs hydrogénations successives. J'ai employé du „nickel-carbonique“ dans trois réductions, mais il m'a paru moins actif que le nickel pyrophorique.

3. Hydrogénations catalytiques.

Hydrogénation du cyanure de butyle normal.

J'ai réduit 10 gr. de mélange d'hydrate de nickel et de pierre poreuse, quantité correspondant à 8,34 gr. de catalyseur et à 2,86 gr. de nickel.

J'ai effectué la réduction de 20 gr. de cyanure de butyle dissous dans 120 cc. d'alcool absolu par ce catalyseur frais dans un ballon rond surmonté d'un réfrigérant ascendant et d'un tube à chlorure de calcium, et muni d'une tubulure latérale inclinée, dirigée vers le fond du ballon. Avant de verser, par la tubulure, le catalyseur dans le ballon, j'ai fait passer pendant deux minutes un courant de CO_2 sec et pur. Immédiatement après avoir introduit le catalyseur, j'ai commencé de faire barbotter de l'hydrogène, nettoyé et séché comme pour la réduction de l'hydrate, au moyen d'un tube légèrement étiré à son extrémité plongeant jusqu'au fond du ballon.

La vitesse d'absorption de l'hydrogène est très forte au début (5 bulles/sec), puis après 30 minutes environ, diminue lentement.

⁷⁶) C. r. 175, 816 (1922). — Bull. 27, 897 (1920).

Après une heure et demie l'absorption est de 1,5 bulle/sec. J'ai alors commencé à chauffer au bain-marie et maintenu l'ébullition pendant 5 heures, l'agitation n'étant provoquée que par le barbotage de l'hydrogène (courant maintenu continuellement de 1 à 2 bulles/sec).

Après 8 heures j'ai arrêté le courant d'hydrogène, refroidi la solution, filtré le nickel et distillé l'alcool au bain-marie, avec colonne de perles, puis le résidu dans un petit ballon à fractionner à boules.

Malheureusement le ballon s'est fendu et a sauté après que j'eus distillé environ 5 gr. d'amylamine primaire normale.

E: 100 à 103°.

Essais d'hydrogénation du Triméthylènedinitrile.

Essai I. Employé 15 gr. d'hydrate de Nickel, soit 4,29 gr. de nickel. Refroidi le catalyseur dans CO₂ (Nickel-carbonique).

Hydrogénation de 15 gr. de dinitrile dissout dans 100 cc. d'alcool absolu, dans le même appareillage que ci-dessus. Durée de l'opération 6 heures (dont 4 heures d'ébullition).

Vitesse approximative d'absorption:

au début	2—3 bulles/sec
après	2 h. 2 bulles/sec
après	4 h. 1 bulle
après	6 h. 1 „

La solution a une forte odeur ammoniacale et il se dégage continuellement de l'ammoniaque. Filtrée et claire, la solution est neutralisée par 12 cc. de ClH, n. Après avoir distillé l'alcool, j'ai récupéré environ 12 gr. de dinitrile. Le résidu cristallisé séparé par filtration avant la distillation du dinitrile est un mélange de chlorure d'ammonium et d'un peu de chlorhydrate de pipéridine (environ 0,3 gr.) F: 238°.

Rendement très faible.

Essais II. Employé 10 gr. de catalyseur (soit 2,86 gr. de nickel). „Nickel-carbonique“ préparé 4 jours auparavant. Même appareillage. Durée de l'opération, faite à la température

ordinaire: 24 heures, pour 10 gr. de dinitrile dissous dans 100 cc. d'alcool et 25 cc. d'eau. Remarqué une très nette odeur d'ammoniacque. Filtré, lavé le précipité avec un peu d'eau et d'alcool neutralisé par ClH , n.

Rendement également très faible, ce qui provient très probablement des mauvaises conditions d'agitation. Récupéré environ 7 gr. de dinitrile et séparé 0,8 gr. de cristaux, mélange de chlorure d'ammonium et de chlorhydrate de pipéridine.

Essais III. Réduit 15 gr. d'hydrate de Nickel, refroidi dans CO_2 („nickel-carbonique“), employé immédiatement.

Cette opération a été faite dans des conditions de dissolvant et de température semblables à celles employées par Rupe et H. Glenz⁷⁷⁾ pour l'hydrogénation du cyanure de benzyle et d'autres nitriles aliphatiques et aromatiques.

J'ai dissous 12 gr. de dinitrile dans 100 cc. d'alcool absolu, 100 cc. d'eau et j'ai ajouté à la solution 20 cc. d'ester acétique. L'hydrogénation a été effectuée à la température ordinaire dans un ballon rond à 3 tubulures, avec agitateur mû par un moteur électrique (fermeture à mercure). Un réfrigérant ascendant est en outre fixé du ballon. Afin de régler et de mieux mesurer l'absorption de l'hydrogène, j'ai fermé le haut du réfrigérant par un bouchon fixant un tube de verre recourbé deux fois à angle droit et plongeant dans un bēcher rempli d'eau. L'hydrogène est introduit par un tube recourbé plongeant jusqu'au fond du ballon, sous l'agitateur. L'absorption très forte au début, diminue assez rapidement comme le montre le tableau suivant:

au début	10 à 12 bulles/sec.
après 10 min.	5 „
„ $\frac{1}{2}$ h	2 à 3 „
„ 1 h	1 à 2 „
„ 2 à 4 h	1 bulle
de 4 à 6 h	$\frac{1}{2}$ „

Après 6 heures l'absorption n'étant plus que de $\frac{1}{2}$ bulle par seconde, j'ai tenté (d'après Rupe) d'activer le catalyseur en faisant passer quelques minutes, en agitant, un courant d'oxygène (3 m).

⁷⁷⁾ Helv. 5, 937 (1922).

Et, en effet, après cette opération, la vitesse d'absorption de l'hydrogène est de nouveau de 5 à 6 bulles/sec, mais cela ne dure pas et après 10 m. l'absorption est de nouveau de $\frac{1}{2}$ bulle/sec.

Après une heure j'ai de nouveau fait passer pendant 6 minutes un courant d'oxygène: l'absorption redevient un peu plus rapide pendant $\frac{1}{2}$ heure. Neuf heures après le début de l'opération, j'ai arrêté l'agitation et le courant d'hydrogène filtré le nickel et neutralisé la solution sentant fortement l'ammoniaque.

Employé 27,10 cc. ClHn.

J'ai distillé l'alcool et l'ester acétique, neutralisé la solution par 28 cc. de NaOHn; et extrait l'amine à l'éther.

Obtenu 1,05 gr. de pipéridine (retiré 8,2 gr. de dinitrile).

Remarque. La moitié, presque exactement de l'acide chlorhydrique employé pour neutraliser correspond à la pipéridine, l'autre moitié, nécessairement à l'ammoniaque mis en liberté (13 cc. de ClHn, correspondant à 1 gr. environ de pipéridine).

Essai IV. Effectué dans les mêmes conditions que le précédent, mais avec 20 gr. de catalyseur réduit 8 jours avant, et refroidi dans le CO₂.

L'absorption est beaucoup moins forte. Après 7 heures j'ai arrêté l'opération: l'absorption étant presque nulle.

Retiré 9,8 gr. de dinitrile: le titrage indique la présence d'env. 0,3 gr. de pipéridine, que je n'ai pu extraire.

Essai V. J'ai tenté cet essai en milieu anhydre et j'ai dissous 10 gr. de dinitrile dans 150 cc. de benzène sec. Employé 20 gr. de catalyseur („nickel-carbonique“) préparé 5 jours avant.

A froid l'absorption est très faible dès le début:

au début:	1—2 bulles/sec.
après 10 min.	1 bulle
„ $\frac{1}{2}$ h	$\frac{1}{2}$ „

J'ai alors commencé à chauffer au bain-marie et j'ai porté le benzène à l'ébullition. L'absorption devient nettement plus forte:

1 heure	après le début	2—3 bulles/sec.
1 „ $\frac{1}{4}$	„	2 „
1 „ $\frac{1}{2}$	„	1—2 „
2 heures	„	1 bulle
4 „	„	$\frac{1}{2}$ „

J'ai arrêté l'hydrogénation après 5 h. L'absorption avait presque complètement cessé. J'ai distillé le benzène, après avoir filtré le catalyseur, puis le dinitrile dans le vide:

Obtenu 9,2 gr. de dinitrile.
et un petit résidu de distillation.

Il s'est formé extrêmement peu d'amine, et je crois même que c'est le benzène lui-même, qui à l'ébullition, a été un peu hydrogéné.

Essai IV. Mêmes conditions que dans l'essai III, mais sans ester acétique. Réduit 40 gr. de catalyseur, soit 11,44 gr. de nickel; et employé le catalyseur pyrophorique. Hydrogénation de 10 gr. de dinitrile. Absorption extrêmement forte.

au début supérieure à	6 bulles/sec.	
après 10 min.	5—6	"
$\frac{1}{2}$ h	4	"
1 h	4	"
2 h	2—3	"
3 h	2	"
4 h	2	"
5 h	1,5—2	"
5 h	1—2	"

Malheureusement j'ai dû après 6 h. arrêter l'opération. J'ai neutralisé la solution filtrée, sentant fortement l'ammoniaque, par 36,1 cc. ClH 2 n, distillé l'alcool puis ajouté un excès d'hydrate de sodium double normal. Enfin j'ai extrait l'amine à l'éther.

Obtenu 2,6 gr. de pipéridine (Chlorhydrate, F: 238°).

Récupéré environ 5,1 gr. de dinitrile.

Rendement en pipéridine: 29 %.

4. Conclusions.

Le temps m'a malheureusement manqué pour mener plus loin cette étude de l'hydrogénation catalytique des dinitriles. Je m'étais en effet proposé de trouver de bonnes conditions pour effectuer, avec un bon rendement, le passage par hydrogénation catalytique d'un dinitrile à l'amine secondaire correspon-

dante, avec cyclisation, et d'appliquer cette méthode à l'hydrogénation de divers dinitriles (di, tri, tetra, penta, hexaméthylènedinitrile, etc.), et en particulier au problème qui constitue l'objet principal de cette thèse: l'hydrogénation du 2-méthylpentanedinitrile 1, 3. De plus j'aurais désiré faire un plus grand nombre d'opérations dans des conditions différentes afin de pouvoir mieux contribuer à l'étude théorique de la formation prépondérante d'amine secondaire, très discutée aujourd'hui.

Cependant les résultats obtenus me permettent déjà de conclure sur un point essentiel: en effet, l'espoir que j'avais eu en entreprenant cette étude, de voir se former la pipéridine dans l'hydrogénation catalytique du triméthylènedinitrile s'est trouvé complètement réalisé. Dans aucun essai je n'ai remarqué la présence de quantité notable de pentaméthylènediamine, si caractéristique par son odeur désagréable, ou d'un autre produit de réduction.

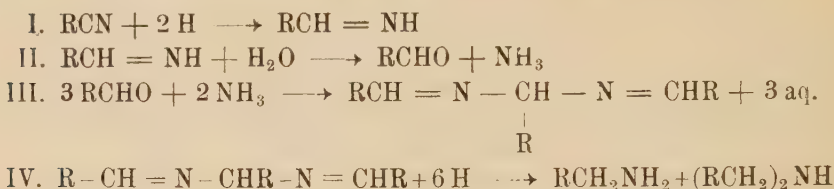
Certes, les rendements ne sont pas encore très élevés, puisqu'ils n'atteignent au maximum que 29 %, mais ils me paraissent facilement susceptibles d'amélioration, d'une part en prolongeant la durée de l'opération (je n'ai jamais attendu la fin de l'absorption de l'hydrogène); d'autre part en augmentant la quantité de catalyseur employé. En effet, Ulrich Leitz⁷⁸⁾ a montré que dans les réductions catalytiques effectuées en présence de nickel, la vitesse d'absorption de l'hydrogène est proportionnelle à la quantité de catalyseur employé, et augmente de même lorsqu'on améliore les conditions d'agitation. (Explication physique donnée par les variations de la vitesse de diffusion.) Rupe et ses élèves obtiennent de meilleurs rendements (presque quantitatifs) dans la réduction de divers nitriles aromatiques, en employant des quantités de catalyseur beaucoup plus grandes que celles que j'ai utilisées, pour des quantités correspondantes de nitrile.

Il me reste à dire quelques mots du mécanisme de la formation d'amine secondaire.

Sabatier et Senderens attribuaient, après leurs premiers essais, la formation prépondérante d'amine secondaire à une

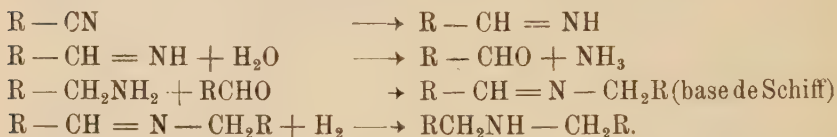
⁷⁸⁾ J. pr. Ch. (2) 108, 52—60 (1924).

action dédoublante du métal. Cette théorie fut rapidement abandonnée. Après eux Paal et Gerum⁷⁹⁾ tentèrent d'expliquer le phénomène en schématisant la réaction de la façon suivante:



Rupe oppose à cette théorie le fait qu'on obtient toujours des nombres différents de molécules d'amine primaire et d'amine secondaire. Actuellement il y a deux théories en présence:

D'une part, Rupe⁸⁰⁾ propose le mécanisme suivant:



D'autre part, Mignonac⁸¹⁾ combat catégoriquement Rupe et adopte un mécanisme tout différent, dans lequel il admet aussi la formation première d'imine, mais ensuite il prétend que le passage à l'amine secondaire se fait par un simple phénomène de condensation de l'imine, suivi d'hydrogénation avec élimination d'ammoniaque, phénomène de condensation caractéristique des imines possédant au voisinage du groupe NH, un atome de carbone porteur d'hydrogène.

Il convient de constater que les auteurs ont nettement confirmé leurs théories respectives par des expériences très concluantes. Quoiqu'il en soit, on remarque que le même corps, tel le benzonitrile, dans certaines conditions, fournit lorsqu'on le soumet à l'hydrogénation catalytique autant en milieu anhydre qu'en milieux aqueux, une quantité prépondérante d'amine secondaire.

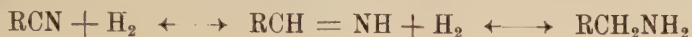
Il me semble qu'il faut en conclure que dans tous les cas il y a formation intermédiaire d'imine, quoique cela puisse pa-

⁷⁹⁾ B. 42, 1554 (1909).

⁸⁰⁾ Helv. 5, 937 (1922).

⁸¹⁾ C. r. 171, 114 (1920).

raître surprenant étant donnée la grande activité du nickel comme catalyseur d'hydrogénation. Mais Sabatier et Gaudron⁸²⁾ ainsi que Mailhe et Godon⁸³⁾ ont montré que l'action de l'hydrogène sur CN en présence de nickel est une réaction réversible:



D'autre part, Grignard et Escourrou (loc. cit. p. 28), en opérant sous pression réduite ont réussi à arrêter l'hydrogénation à ce stade et à isoler l'imine.

L'imine étant formée, quel que soit le milieu dissolvant, elle va se décomposer rapidement sous l'influence de l'hydrogène, et de façon différente suivant le milieu:

En milieux aqueux il faudra admettre la théorie de Rupe et en milieux anhydre celle de Mignonac,

ou mieux encore ne pas généraliser et adapter une théorie à chaque cas particulier, théorie dépendant des propriétés des corps soumis à l'hydrogénation, des conditions de dissolvant et de température. Cela me paraît la solution la plus plausible, depuis que Carothers et Jones⁸⁴⁾ ont montré qu'en milieu anhydre et en présence d'anhydride acétique, on pouvait provoquer la formation exclusive d'amine primaire en soumettant certains nitriles à l'hydrogénation catalytique.

⁸²⁾ C. r. 165, 224 (1917).

⁸³⁾ Bull. 21, 278 (1914).

⁸⁴⁾ J. of Am. Chem. Soc. 57, II, 3051 (1925).

Conclusions générales.

Il découle des recherches exposées dans le dernier chapitre de ce travail une nouvelle application de la catalyse: l'hydrogénation catalytique des dinitriles avec le nickel donne naissance à la base secondaire cyclisée. En rappelant les espoirs d'amélioration de rendement que nous avons exprimés plus haut, l'intérêt considérable que prend ce fait dans l'étude du problème auquel ce travail est consacré, est évident: la préparation de la β -éthyl- γ -méthyl-pipéridine par hydrogénation catalytique au nickel du 2-méthylpentanedinitrile 1, 3, avec cyclisation simultanée, en bon rendement, constituera, on est en droit de l'espérer, une solution remarquable du problème de la préparation de dérivés β , γ -disubstitués de la pipéridine, problème dont nous avons rappelé l'importance en débutant.

